



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN
NEFROLOGIA PEDIATRICA

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL
EN NIÑOS BASADO EN LA FISIOPATOLOGÍA Y EN
LA DETERMINACIÓN DE LA RENINA
PLASMÁTICA DIRECTA

PRESENTA
DRA. JUDY ANDREA CASTAÑEDA AGUILAR

TUTOR DE TESIS
DR. SAMUEL ZALTZMAN PROFESOR

ASESOR METODOLOGICO
M en R CHIHARU MURATA



MEXICO D.F.
FEBERO DE 2013

INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

CID
NO CIRCULA



**TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS
BASADO EN LA FISIOPATOLOGÍA Y DETERMINACIÓN DE RENINA
PLASMÁTICA DIRECTA**


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA


DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
TUTOR DE TESIS


M en R CHIHARU MURATA
ASESOR METODOLOGICO



**TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS
BASADO EN LA FISIOPATOLOGÍA Y EN LA DETERMINACIÓN DE LA RENINA
PLASMÁTICA DIRECTA**

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POST GRADO**

**DR. SAMUEL ZALTZMAN PROFESOR
TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**DR. SAMUEL ZALTZMAN PROFESOR
TUTOR DE TESIS**

**M en R CHIHARU MURATA
ASESOR METODOLOGICO**

INDICE

1.	RESUMEN.....	4
2.	ANTECEDENTES.....	6
2.1	Fisiología del control de la tensión arterial.....	6
2.2	Hipertensión arterial en niños.....	6
2.2.1	Definición y Diagnóstico.....	7
2.2.2	Epidemiología.....	7
2.2.3	Daño a órgano blanco por hipertensión arterial	8
2.2.4	Evaluación de la hipertensión arterial por edad en niños y adolescentes.....	9
2.2.5	Tratamiento de la hipertensión arterial.....	11
2.3	El Método Laragh para el control de la Presión Arterial en pacientes con hipertensión arterial.....	13
2.4	Algoritmo de tratamiento de hipertensión arterial guiado por el test de actividad de renina plasmática.....	14
2.5	Antecedentes de la literatura.....	15
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.....	16
4.	OBJETIVOS.....	17
5.	HIPÓTESIS.....	17
6	CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	17
7.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
7.1.	Población objetivo.....	17
7.2	Población elegible.....	17
7.3.	Criterios de inclusión.....	17
7.4.	Criterios de exclusión.....	18
7.5.	Criterios de eliminación.....	18
7.6.	Procedimiento de muestreo.....	18
7.7.	Tamaño de muestra.....	18
7.8	Variables.....	19
7.9	Procedimiento del estudio.....	20
7.10	Definición de conceptos.....	20
7.11	Análisis estadístico.....	21
8.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
9.	CRONOGRAMA.....	22
10.	PRESUPUESTO.....	22
11.	RESULTADOS.....	23
13.	DISCUSION.....	24
14.	CONCLUSIONES.....	26
15.	BIBLIOGRAFIA	27
16.	ANEXOS.....	29

I N P
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACIÓN

RESUMEN

ANTECEDENTES La hipertensión arterial en niños constituye una patología de gran impacto teniendo en cuenta la morbilidad asociada. La efectividad de la aproximación diagnóstica y terapéutica de la hipertensión arterial guiada por la prueba de renina sérica (Renin-Guided Treatment of Hypertension RGTH en inglés), ha sido demostrada en la literatura en adultos; sin embargo en la población pediátrica solo se dispone de un estudio retrospectivo que sugiere el beneficio del uso del algoritmo de RGTH en niños con hipertensión arterial.

OBJETIVOS Comparar el tiempo necesario para lograr el control de la hipertensión arterial en niños, entre el grupo de pacientes con concordancia entre el diagnóstico clínico y los niveles de renina plasmática directa, contra el grupo sin concordancia e identificar la combinación de variables clínicas que optimicen el diagnóstico diferencial para los tipos de HTA por medio de la construcción del modelo discriminante.

MATERIALES Y MÉTODOS Estudio de cohorte comparativo (observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo), en niños con hipertensión arterial estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría. Se evaluó la concordancia entre el diagnóstico clínico del tipo de hipertensión arterial con el resultado de renina plasmática y se comparó el tiempo necesario para controlar la hipertensión arterial entre dos grupos de pacientes, con el diagnóstico "Concordante" o "No Concordante". Se construyó el modelo discriminante para identificar la combinación de variables clínicas que optimicen el diagnóstico diferencial para los tipos de hipertensión arterial.

RESULTADOS Hubo 34 pacientes en el grupo "Concordante" y 4 en el grupo "No Concordante". La mediana de tiempo transcurrido para normalizar la TA en el grupo "Concordante" fue de 3 días (IC 95%:2-7) y en el grupo "No Concordante" de 12.5 días (IC 95%: 4.5-28). Esta diferencia fue marginalmente significativa (Log-Rank: $p=0.064$). Se obtuvo un modelo que discrimina 100% de los casos el tipo de HTA por medio de las variables de diagnóstico clínico de la historia clínica y examen físico.

CONCLUSIONES Se sugiere el beneficio y seguridad del tratamiento para la hipertensión arterial en niños utilizando el algoritmo RGTH, con reducción del tiempo de control de la hipertensión.

PALABRAS CLAVES Hipertensión arterial, niños, algoritmo de tratamiento hipertensión arterial guiado por la prueba de renina (RGTH), prueba de renina sérica.

ABSTRACT

BACKGROUND The arterial hypertension is a disease with high impact comorbidities disease in children. The effectiveness of treatment of arterial hypertension based on the renin level (Renin-Guided Treatment of Hypertension RGTH), has been demonstrated in the adults, but in the pediatric population has only a retrospective study suggests that the benefit of using the algorithm RGTH in children with hypertension.

OBJECTIVES Comparative cohort study (observational, prospective, longitudinal and comparative), in children with hypertension studied at the National Institute of Pediatrics. We Compare the time necessary to resolve arterial hypertension in children, between the group of patients with concordance between clinical diagnosis and direct renin levels, against the group without agreement and identify the combination of variables that optimize clinical differential diagnosis of arterial hypertension through discriminant model.

MATERIAL AND METHODS A comparative cohort study (observational, prospective, longitudinal and comparative).of hypertensive children studied at the Instituto Nacional de Pediatría (INP) was done. We evaluated the concordance between the clinical diagnosis of the type of hypertension with the results of plasma renin serum and we recorded and compared the time required to normalize blood pressure in two groups of patients: the group of patients with the "concordant" diagnosis and another group of patients with "not concordant" diagnosis. Discriminant model was constructed to identify the combination of clinical variables that optimize differential diagnosis for hypertension types.

RESULTS There were 34 patients in the "concordant" group and 4 in the "not concordant" group. The time median to normalize arterial blood pressure in the "concordant" group was 3 days (95% CSI: 2-7) and for "No concordant" group it was 12.5 days (95% CS: 4.5-28). This difference was marginally significant (Log-rank: $P = 0.064$). We obtained a model that discriminates 100% of cases the type of hypertension through clinical diagnostic variables of medical history and physical examination.

CONCLUSIONS It suggests the benefit and safety of treatment for hypertensive children using the algorithm RGTH, with short-time control of hypertension.

KEY WORDS Hypertension, children, Renin-Guided Treatment of Hypertension algorithm (RGTH), renin serum test.

ANTECEDENTES

Fisiología del control de la tensión arterial

La tensión arterial (TA) mide la fuerza ejercida por la sangre por una unidad de superficie de la pared del vaso, la cual es medida en milímetros de mercurio (mmHg), en donde una tensión de 100 mmHg expresa la presión suficiente para elevar una columna de mercurio contra la gravedad hasta una altura de 100 milímetros. La TA está determinada por gasto cardíaco (determinado a su vez por la frecuencia cardíaca y el volumen de eyección), las resistencias vasculares sistémicas, la capacitancia y elasticidad del sistema arterial, el volumen circulante total y la viscosidad de la sangre; En función del bombeo cardíaco la tensión arterial alterna entre la tensión arterial sistólica (TAS) con el máximo valor y la tensión arterial diastólica (TAD) con el mínimo valor. ¹

El control de la TA esta dado en primer lugar, por mecanismos de regulación de corto plazo, entre los que se encuentran el sistema nervioso simpático, capaz de regular la TA realizando modificaciones en la resistencia y capacitancia vascular y la capacidad de la bomba cardíaca y la activación directa del centro vasomotor del sistema nervioso central, el cual responde al estímulos de isquemia directa sobre el centro vasomotor del tronco encefálico. ²

De otro lado se encuentra el control de la TA a largo plazo (semanas y meses) el cual se obtiene por la homeostasis del volumen del líquido en el organismo ejecutado por mecanismos de control nervioso y hormonal y por los sistemas de control renal. Entre estos mecanismos de control de la TA el más importante es el sistema renina – angiotensina. La renina es una enzima almacenada en forma de prorenina en las células yuxtglomerulares situadas en continuidad de la arteriola aferente, las cuales en situaciones de descenso de la TA y por consiguiente de descenso del flujo sanguíneo renal, liberan renina a la circulación renal y de allí a la circulación sistémica en donde a su vez actúa sobre el angiotensinógeno producido a nivel hepático y genera de esta forma la angiotensina I. La angiotensina I a su vez es convertida a angiotensina II por medio de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), presente en el endotelio de los vasos pulmonares, la cual es un potente vasoconstrictor especialmente a nivel de las arteriolas y en menor intensidad a nivel venoso, produciendo de esta forma un aumento importante del retorno cardíaco, facilitando el gasto cardíaco y la elevación de la TA. ¹

La angiotensina II también eleva la TA por medio de la disminución de la excreción de agua y sal a nivel renal secundario al efecto de la constricción de la arteriola eferente, con reducción del flujo a nivel de los capilares peritubulares y reabsorción rápida de líquido desde los túbulos; Finalmente la angiotensina II estimula la secreción de aldosterona por parte de la glándula suprarrenal, con aumento subsecuente de la reabsorción de sodio y agua en los túbulos colectores. En casos contrarios con aumento del líquido extracelular secundario a la retención de agua y sodio (aumento del volumen intravascular), con el aumento secundario de flujo sanguíneo a través de los riñones, la secreción de la renina se reduce a niveles mínimos con lo cual se detiene la retención de agua y sal a fin de lograr instaurar la normalidad de la TA. ^{1,2}

Hipertensión arterial en niños

Definición y diagnóstico

Los valores de normalidad de TA para niños y los valores de percentiles según edad, género y talla fueron descritos por "El Programa Nacional de Educación en Presión Arterial Elevada" (The National High Blood Pressure Education Program – NHBPEP) en su reporte del Segundo Task Force en Presión Arterial en Niños en 1987³ y posteriormente actualizados en el "Cuarto Reporte en Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Presión Elevada en Niños y Adolescentes" en el año 2004.⁴ Con base en estos valores por percentiles, la HTA en niños es definida como la TA sistólica o diastólica mayor al percentil 95 para la edad, género y talla y la prehipertensión es definida como TA sistólica o diastólica entre el percentil 90 y 95 para la edad, género y talla, documentadas en 3 o más oportunidades separadas.⁵

Para la clasificación de la severidad de la hipertensión según la elevación de la presión arterial en percentiles, se encuentran los estados 1 y 2; el estado 1 de HTA es definido como la elevación de TA entre el percentil 95 y menor al 99 más 5 mmHg y el estado 2 como la elevación de la TA mayor al percentil 99 más 5 mmHg.

Para el diagnóstico de la presión arterial, tal y como se comento, debe documentarse elevaciones en 3 o más oportunidades, ante lo cual se sugiere la medición ambulatoria y la medición en casa de la TA por los métodos no invasivos tal como el auscultatorio y el oscilométrico. Esta técnica es confiable y reproducible al momento de diagnosticar HTA, con alta tolerancia y utilidad especialmente en niños, en donde se monitoriza durante una parte o la totalidad del día, los valores de TA, permitiendo descartar episodios de hipertensión de bata blanca (elevación de valores de presión arterial únicamente durante las visitas médicas), la hipertensión enmascarada o la presencia de hipertensión sostenida durante el sueño (falta de descenso nocturno de la TA o "Non-dipping hypertension"), además de brindar amplia utilidad en la monitorización a la respuesta al tratamiento.⁶

Epidemiología

La HTA es una patología que produce morbilidad significativa teniendo en cuenta que es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, así como es un importante factor de progresión de enfermedad e insuficiencia renal.

Según los diferentes estudios se encuentra una prevalencia de HTA en niños alrededor del 5%, la cual disminuye al 1% luego del obtener mediciones más precisas o mediciones ambulatorias o en casa de la TA. En niños la HTA secundaria es la que tienen una mayor prevalencia especialmente en niños pequeños (15% versus 85% de HTA primaria y secundaria respectivamente); En adolescentes se ha observado un aumento de la HTA primaria (del 11 al 30 %) y la prehipertensión (del 5,4 al 17,5 %) asociada al incremento de la obesidad infantil, encontrado una correlación positiva entre HTA, obesidad de tipo central y presencia de marcadores de síndrome metabólico y resistencia a la insulina.^{7, 8, 9.}

Respecto al género se encuentra una mayor prevalencia en niños que en niñas especialmente en mayores de 12 a 14 años, en consistencia con los hallazgos de los adultos, sin una clara explicación de esta diferencia observada, excepto del papel que podría jugar las interacciones entre las hormonas sexuales; Respecto a los aspectos étnicos se ha descrito un leve incremento en la prevalencia de HTA en pacientes con ascendencia afro-americana y mexicano-americana (4,6%) versus blancos no hispanos (3,3%). En la población adulta se ha descrito 32% en pacientes afro-

americanos versus 23 % en población mexicano-americana y blancos no hispanos.¹⁰

La historia familiar de HTA está presente en aproximadamente 50% de los niños; Se ha descrito que los polimorfismos asociados con el SCNN1G (gamma subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel) y los genes que codifican el angiotensinógeno, la enzima convertidora de angiotensina, el receptor B-2 adrenérgico, la subunidad B3 de la proteínas G y la adducina, están relacionados con elevación en la TA sistólica.¹² En relación a la hipertensión secundaria se han encontrado una gran variedad de mutaciones responsables de los síndromes asociados a HTA tales como el síndrome de Liddle (mutación de la subunidad gamma del canal epitelial SCNN1G), el pseudohipoaldosteronismo tipo 1 y 2 (mutaciones en el receptor mineralocorticoide o SCNN1G) y la hipertensión mediada por exceso de mineralocorticoides (mutaciones en el gen codificador de la 11B- hidroxisteroide deshidrogenasa).⁵

Finalmente se han descrito como factores asociados al desarrollo de HTA en niños las alteraciones a nivel de la homocisteína, niveles elevados de ácido úrico, presencia de desordenes de la respiración durante el sueño, aumento de la ingesta del sal y calcio y un medio socioeconómico adverso durante la infancia; Por el contrario la ingesta de potasio y la lactancia materna (menor ingesta de sal, presencia de factores hormonales y presencia de ácidos grasos poli insaturados de cadena larga) de son factores protectores para la aparición de HTA en niños.¹²

Daño a órgano blanco por hipertensión arterial

La HTA en niños está asociada con el desarrollo de aterosclerosis, la cual había sido reportada como hallazgo de reportes de autopsia y ahora mediante las técnicas de ecografía doppler carotídea, que permite medir el engrosamiento de la íntima y media, es posible detectar compromiso arterial por aterosclerosis en adultos jóvenes.¹³

Otra de las consecuencias secundarias de la HTA es la hipertrofia ventricular izquierda la cual se presenta entre el 34 a 47% de los casos, siendo un reconocido factor de riesgo cardiovascular, presentando una mayor incidencia en pacientes con ausencia de la caída nocturna de la presión arterial ("Non-dipping hypertension"); Esta falta de regulación en el ritmo circadiano de la presión arterial se encuentra en pacientes con alteraciones metabólicas del sistema nervioso autónomo, hormonas tiroideas, PTH, niveles de calcio sérico, vitamina D, alto contenido de sodio corporal total, enfermedad renal crónica (estadios 1 al 5), hiperinsulinismo, síndrome metabólico, obesidad y diabetes.^{5, 14.}

El daño retiniano arteriolar es reconocido como una consecuencia crónica de la hipertensión arterial, la cual ha sido reportada en el 50% de los niños y adolescentes hipertensos.^{13.}

En relación al daño renal secundario a hipertensión se encuentra una lesión histopatológica conocida como nefrosclerosis hipertensiva, con cambios a nivel vascular (presente en todas las arterias y arteriolas del riñón con engrosamiento concéntrico de la íntima por depósito de colágeno, fibrosis de la íntima e hiperplasia muscular de la media con disminución de la luz y síntesis de nuevas capas de lámina elástica o reduplicación de la elástica), glomerular (lesiones secundarias a isquemia, glomérulo esclerosis focal y segmentaria secundaria, fibrosis intracapsular y posterior fibrosis glomerular de tipo isquémico) y fibrosis intersticial con atrofia tubular.¹⁵ Este tipo de lesión renal en niños con HTA tiene una baja incidencia excepto en pacientes con hipertensión acelerada o quienes padecen enfermedad renal crónica en los que la hipertensión es un factor independiente de progresión a la insuficiencia renal; igualmente en receptores de trasplante renal es un factor asociado a falla del injerto.¹⁶

Evaluación de la hipertensión arterial por edad en niños y adolescentes

La evaluación de la HTA en pediatría debe ser orientada por la edad de presentación y fisiopatología o causa, la severidad y su evolución crónica o aguda. Respecto al grupo etareo en neonatos las causas más frecuentes de HTA son la trombosis de la arteria y vena renal, malformaciones renales congénitas, coartación de la aorta y displasia broncopulmonar y en los niños menores de 6 años se encuentra como causa de HTA las enfermedades del parénquima renal, la estenosis de la arteria renal, el uso de medicamentos (cortico esteroides, agonistas b-2, Anti inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la calcineurina, terapia con eritropoyetina y anestésicos como la ketamina y naloxona entre otros), causas endocrinas de hipertensión arterial y nuevamente se encuentra la coartación de aorta.^{5, 12}

En el grupo de niños entre 6 y 10 años las causas frecuentes de hipertensión arterial son las enfermedades primarias del parénquima renal, las causa endocrinas de hipertensión (hipertensión mediada por mineralocorticoides, hiperaldosteronismo primario, exceso de desoxicorticosterona, feocromocitoma, síndrome de cushing, hipercalcemia, hiper o hipotiroidismo)¹⁷ y la estenosis de la arteria renal, apareciendo hacia los 10 años la hipertensión primaria (esencial). Finalmente en la adolescencia las causas más frecuentes de la hipertensión son la hipertensión primaria, la hipertensión de bata blanca, las enfermedades del parénquima renal y endocrinas y se debe considerar el abuso de sustancias tales como la cocaína, anfetaminas, cafeína, metilfenidato entre otras.

Según la fisiopatología y la causa de la HTA en primer lugar se encuentran las enfermedades del parénquima, tales como las glomerulonefritis (glomerulonefritis agudas post infecciosas, nefropatía por IgA, glomerulonefritis membrano proliferativa, glomerulonefritis rápidamente progresiva y glomeruloesclerosis focal y segmentaria), las vasculitis sistémicas con compromiso renal (púrpura de Henoch Schonlein, vasculitis ANCA, poliarteritis nodosa y lupus eritematoso sistémico), el síndrome hemolítico urémico, la nefritis intersticial, las enfermedades hereditarias (síndrome de Alport, enfermedad renal poliquística autosómica dominante o recesiva, nefronoptosis, enfermedad medular quística, síndrome de Denys Drash, enfermedad de células falciformes y síndrome de Liddle) y las anomalías congénitas (reflujo vesicoureteral, uropatía obstructiva, displasia renal multiquística, riñón en herradura, hipoplasia renal segmentaria). En segundo lugar están las causas de HTA de tipo renovascular las cuales pueden ser secundarias a enfermedad intrínseca de la arteria renal como es observado en la displasia fibromuscular de la intima (neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Williams), arteritis (Kawasaki, Takayasu o enfermedad de Moyamoya), estenosis de arterial renal del trasplante, nefropatía crónica por rechazo, cateterización de vasos umbilicales en recién nacidos (trombosis arterial o venosa, infarto segmentarios por émbolos) y trauma renal. La HTA renovascular también puede ser secundaria a compresión extrínseca por neoplasias (tumor de wilms, neuroblastoma, feocromocitoma, paraganglioma, neurofibroma, linfoma), hematoma peri renal secundario a trauma, fibrosis retroperitoneal y bandas congénitas fibrosas.¹⁸

Por otro lado se encuentra la HTA secundaria a desordenes endocrinológicos tales como tumores secretores de sustancias vasoactivas (feocromocitoma, paraganglioma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, tumores de células yuxtaglomerulares, tumor de Wilms, reninoma), desordenes tiroideos (hipertiroidismo, hipotiroidismo), Síndrome de Cushing (dependiente de ACTH como los tumores adrenocorticales y el tratamiento con glucocorticoides exógenos e independiente de ACTH como la terapia con ACTH, tumor productor de CRH hipotalámico o ectópico, tumor productor pituitario o ectópico de ACTH), hiperaldosteronismo (tumor adrenal, hiperplasia adrenal idiopática), hiperplasia adrenal congénita (deficiencia de 11-B hidroxilasa y deficiencia de 17-alfa-hidroxilasa), e hipercalcemia (intoxicación con vitamina D, hiperparatiroidismo,

síndrome de Williams y neoplasias). Finalmente entre las causas de hipertensión de origen cardiovascular se encuentra la coartación de la aorta, el síndrome de aorta abdominal hipoplásica, el síndrome de Williams y el síndrome de Turner y la HTA secundaria a trastornos del sistema nervioso central se presenta en cuadros de hipertensión endocraneana (neoplasia, hidrocefalia, edema cerebral), crisis convulsiva reciente, estado epiléptico, disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), cuadriplejía con disfunción del sistema nervioso autónomo y tracción del nervio femoral.⁵

Una vez confirmado el diagnóstico de HTA se evalúa la severidad según el estadio 1 o 2; en el estado 1 de HTA se procede a evaluar la historia clínica del paciente, sus antecedentes, síntomas y examen físico que orienten al diagnóstico etiológico de la hipertensión, con la realización de pruebas de diagnóstico confirmatorias y posterior a esto se inicia el tratamiento, mientras que en el estado 2 se hace necesario instaurar un tratamiento inmediato con la finalidad de evitar o disminuir el daño ocasionado por la hipertensión severa y una vez controlada la hipertensión, se continúa con la aproximación diagnóstica a fin de establecer la etiología y tratamiento definitivo.

En la evaluación de la hipertensión es necesario conocer los síntomas y signos asociados que puedan orientar hacia la etiología y afectación secundaria. La cefalea, visión borrosa, crisis convulsivas, dolor torácico y epistaxis frecuentes son asociados con una presentación súbita o aguda de la hipertensión así como con una mayor severidad; La hipertensión y los síntomas episódicos de palpitaciones, sudoración, temblor son asociados con la presencia de feocromocitoma o disfunción del sistema nervioso autónomo. Es importante en la anamnesis interrogar sobre la prescripción de medicaciones tales como corticoesteroides, inhibidores de calcineurina, salbutamol o salbuterol, analgésicos tipo AINE, fenilefrina o la auto prescripción de medicinas herbales, lo cual está asociado con aparición insidiosa o bien episódica de hipertensión, así como se debe investigar sobre la ingesta de bebidas energizantes, con alto contenido de sodio y cafeína.⁵

Respecto al examen físico la presencia de obesidad con un Índice de Masa Corporal (IMC) mayor del percentil 95 para edad y género está asociado con la presencia de hipertensión primaria; la presencia de edema periférico, derrame pleural, rash o lesiones en piel y mucosas, sudoración, artralgias, ganancia o pérdida excesiva de peso sugiere la presencia de una enfermedad renal o sistémica de base. Los cambios en la retina secundarios a hipertensión arterial, tales como esclerosis arteriolar o tortuosidad, compresión venosa en cruces arteriovenosas, edema retiniano, manchas algodinosas y hemorragias, indican una evolución crónica de la enfermedad así como un tratamiento inexistente o inadecuado y una mayor severidad. La presencia de soplo cardíaco, pulsos y presiones arteriales disminuidos en extremidades inferiores pueden orientar hacia la presencia de coartación de aorta; la presencia de soplo o masa abdominal, antecedente de cateterismo de arteria renal en neonatos, la presencia de signos de vasculitis pueden orientar hacia el diagnóstico de estenosis o trombosis de los vasos renales.

En el abordaje de laboratorios para el paciente pediátrico inicialmente se puede utilizar una biometría hemática, uroanálisis, gasometría, electrolitos séricos, creatinina y nitrógeno ureico. El uroanálisis es un laboratorio con gran importancia para establecer la etiología de la hipertensión arterial teniendo en cuenta que la enfermedad renal constituye una de las primarias causas de hipertensión en la infancia y a su vez es órgano blanco del daño por hipertensión. La realización de ultrasonograma renal es apropiada para la evaluación del niño con hipertensión arterial teniendo en cuenta que ayuda a excluir anomalías congénitas y suministra información acerca del tamaño renal, diferenciación corticomedular y parte de la anatomía del tracto urinario; El examen de ultrasonograma Doppler color, provee información sobre el flujo en la arteria renal siendo de gran ayuda para el diagnóstico de hipertensión renovascular,

un estudio positivo muestra gran especificidad en el diagnóstico pero un resultado negativo no es excluyente especialmente por limitaciones de detección de estenosis a nivel de arterias renales accesorias, arterias intrarenales y estenosis leves a moderadas.⁵

En sospecha de hipertensión renovascular, se utiliza la medición sérica de renina la cual se encuentra elevada o muy elevada y se encuentra asociada a hipokalemia y alcalosis metabólica en algunos casos. Para la confirmación del diagnóstico es necesario la realización de pruebas funcionales tales como el gammagrama con DTPA (ácido dietilen tri amino penta acético), MAG3 (mercapto-acetil-tri- glicina) o DMSA (ácido dimecapto succínico), con administración de IECA (captopril), los cuales tienen una sensibilidad del 70 al 50%. Ante el diagnóstico de hipertensión arterial secundaria a feocromocitoma, se debe realizar una tomografía de abdomen, la cual detecta las masas adrenales con una sensibilidad del 93 al 100% y extra adrenales del 90%, aunque el estándar es la realización de una imagen con metaiodobenzil guanidina (MIBG) con una especificidad cercana al 95-99% para feocromocitoma y neuroblastoma. En casos de hipertensión de origen endocrinológico es necesario realizar pruebas defunción tiroidea, determinación de aldosterona y actividad de renina plasmática, cortisol, 11-deoxicortisol, dehidroepiandrosterona, testosterona, progesterona, estradiol, test de estimulación de ACTH, medición de calcio sérico total y calcio ionizado, fosforo , PTH y 25-hidroxi vitamina D y 1,25- hidroxi vitamina D.¹⁷

Tratamiento de la hipertensión arterial

Las guías actuales de tratamiento de la hipertensión arterial en niños están descritas en el Cuarto Reporte del Programa Nacional de Educación en Hipertensión (National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) – Grupo en Hipertensión en Niños y Adolescentes. Se recomienda iniciar tratamiento no farmacológico a todos los pacientes asintomáticos y el tratamiento farmacológico está indicado en pacientes con estado I de hipertensión (percentil 95 a 99 más 5 mmHg) quienes no responden a las medidas no farmacológicas y cambio en el estilo de vida, en todos los pacientes con estado II de hipertensión (mayor del percentil 99 más 5 mmHg), todos los pacientes con evidencia de daño a órgano blanco sin importar el estado de la hipertensión, con hipertensión secundaria y con presencia de diabetes, falla renal o factores de riesgo cardiovascular adicionales tales como enfermedad cardíaca conocida, colesterol sérico elevado, obesidad.^{19, 12}

Como objetivo del tratamiento se recomienda lograr presiones arteriales menores del percentil 95 si no hay otras alteraciones asociadas y presiones arteriales menores del percentil 90 en evidencia de factores de riesgo cardiovascular, diabetes, proteinuria, insuficiencia renal o daño a órgano blanco. El control inmediato de la presión arterial está indicado en pacientes con síntomas agudos y evidencia de daño a órgano blanco, por ejemplo paciente con encefalopatía, crisis convulsivas, parálisis de Bell, accidente cerebro vascular, falla cardíaca congestiva o retinopatía hipertensiva; El control de la presión arterial a largo plazo tiene como objetivo la prevención de del daño crónico como la enfermedad cardiovascular, falla cardíaca y renal entre otros.^{20, 12.}

Entre las medidas no farmacológicas para el control de la presión arterial se encuentra la restricción de sal y cafeína en la dieta con alta ingesta de potasio, calcio y magnesio, reducción de peso en niños con sobrepeso (IMC mayor del percentil 85) y obesidad (IMC mayor del 95) por medio de la realización de ejercicio (actividad diaria de tipo aeróbico de 30 a 60 minutos) y modificaciones dietarias y eliminación de sustancias tales como nicotina, alcohol y estimulantes; También se recomienda modificación de los factores de estrés familiar y escolar para el paciente.⁵

En el tratamiento farmacológico de la HTA usualmente se prescriben medicamentos con los que está familiarizado el médico, de acuerdo a su experiencia. En niños se recomienda el uso de pocos medicamentos o el uso de monoterapia a fin de reducir los efectos adversos de las mismas e incrementar la adherencia al tratamiento. Al iniciar el tratamiento con un solo medicamento se utiliza la dosis más baja y se monitoriza la presión arterial; si hay falla en la reducción de la hipertensión en 2 a 3 días se puede incrementar la dosis de tratamiento hasta el máximo tolerable por el paciente, reemplazar el medicamento inicial por otro tipo de medicación según la sospecha diagnóstica o bien se puede adicionar otro tipo de fármaco al inicialmente prescrito.^{5,19}

Los medicamentos de primera línea más utilizados en la formulación por pediatras y nefrólogos pediatras, teniendo en cuenta las etiologías más frecuentes de HTA en niños, son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (47%), los calcio antagonistas (37%) y los beta-bloqueadores (7,6%). Sin embargo se estima que solo el 45 a 63% de los niños lograra los objetivos de control de HTA.^{20,21}

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) bloquean la enzima convertidora de angiotensina a nivel del endotelio pulmonar y vascular inhibiendo el paso de angiotensina I a angiotensina II y a su vez bloqueando al sistema renina – angiotensina – aldosterona; de esta manera se reduce la TA reduciendo el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II al unirse a los receptores AT 1 en el musculo liso vascular y disminuyendo la retención de agua y sodio al disminuir la síntesis de aldosterona. Los IECA también bloquean la Kinasa con disminución de la degradación de la bradikina lo cual mejora la acción antihipertensiva a largo plazo y disminuyen la TA por efecto directo a nivel del péptido atrial natriurético, vasopresina, prostaglandinas y contraregulación de la actividad simpático adrenérgica. Los ARA – II bloquean selectivamente el receptor tipo 1 de la angiotensina II produciendo así su efector antihipertensivo y a su vez limitando los efectos adversos que se observan con los IECA, tales como la hiperkalemia, tos crónica seca y el angioedema, relacionados con las elevadas concentraciones de bradiquininas y bajas concentraciones plasmáticas de aldosterona. Respecto a los efectos renales, tanto los IECA como los Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA - II), disminuyen la presión intraglomerular dilatando la arteriola eferente al reducir el efector vasoconstrictor de la angiotensina II a este nivel.¹²

Entre los IECAS los más ampliamente utilizados en niños se encuentran el captopril, enalapril y lisinopril y de los ARA – II el losartan, valsartan, ibesartan y candesartan; Los efectos adversos ms frecuentes de ambos grupos de medicamentos son la disminución de la función renal especialmente en pacientes con tasas de filtración glomerular menores a 60 ml /min/ 1,73 m2 o en aquellos con estenosis severa de la arteria renal de tal forma que se hace necesario monitorizar periódicamente la creatinina, potasio y sodio séricos a fin de realizar las modificaciones necesarias; igualmente se debe monitorizar al paciente con un conteo de leucocitos y neutrófilos y hemoglobina- hematocrito ante el riesgo de presentación de neutropenia y anemia.

Los calcio antagonistas se encuentran en el segundo lugar de frecuencia de uso como tratamiento anhipertensivos en niños, actúan antagonizando el canal tipo L localizado en el musculo liso vascular siendo; Muchos de los calcio antagonistas tiene un importante efecto en el musculo cardiaco y en los nodos sino atrial y atrio ventricular por lo cual pueden ocasionar alteraciones cardiacas en pacientes con enfermedad preexistente. Los más usados en niños son los más cardiosselectivos como el amlodipino, felodipino e isradipino. El efecto negativo en la conducción cardiaca ha sido más visto con el verapamilo y diltiazem por lo cual su uso en pediatría es limitado. Respecto a los betabloqueadores se utilizan en niños el metoprolol y atenolol los cuales producen reducción de la HTA por unión a los beta-1 adrenoreceptores que predominan en el musculo cardiaco, evitando la unión de la epinefrina, con

disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco y a nivel periférico disminuyen el estímulo simpático con reducción de la liberación de catecolaminas. Su uso a nivel pediátrico está limitado a pacientes con falla cardíaca y tratamiento de segunda o tercera línea en hipertensión esencial o hipertensión asociada a obesidad.

En casos de hipertensión asociada a retención de sodio y agua se utilizan los diuréticos, entre los que se encuentran la hidroclorotiazida, clorotiazida, clortalidona, furosemide, bumetanida, espironolactona, triamterene y amiloride con amplio uso en pediatría; Estos medicamentos favorecen la diuresis, reduciendo la reabsorción tubular de sodio (natriuresis). Los agentes de acción central son medicamentos que luego de cruzar la barrera del sistema nervioso central estimulan los receptores de imidazoles alfa o beta en el núcleo del tracto solitario y otras aéreas de la medula ventrolateral, inhibiendo la acción del sistema simpático en los vasos y resistencias vasculares periféricas, tales como la clonidina y alfametildopa; Son medicamentos de elección en hipertensión secundaria a desordenes con sobreactividad del sistema simpático como el feocromocitoma, la diabetes y el síndrome metabólico y en el tratamiento de hipertensión secundaria a lesión cerebral (en casos de vasculitis, trauma).⁵

Finalmente se encuentran los bloqueadores alfa adrenérgicos como el prazosin que es el más usado en niños y la fenoxibenzamina con utilidad específica para hipertensión secundaria a feocromocitoma y el grupo de los vasodilatadores directos, como la hidralazina, nitroprusiato de sodio, minoxidil y diazóxido, ampliamente utilizados de forma endovenosa en el tratamiento de la HTA severa en urgencias en donde aun no se ha especificado la etiología.

El Método Laragh para el control de la Presión Arterial en pacientes con hipertensión arterial

Este método describe una estrategia racional para el tratamiento de la HTA basado en el estudio de los factores hormonales implicados en el control de la presión arterial, en el cual los sistemas de control de renina plasmática y sodio corporal total prevalecen en la determinación a largo plazo, de tal forma que el manejo farmacológico está orientado a la prescripción de medicamentos antihipertensivos que bloquean la producción o acción de la renina plasmática o reducen el contenido de sodio-volumen corporal total. Por lo anterior la HTA es dividida en dos grandes grupos:

1. Hipertensión V (Hipertensión por sodio-volumen)

El contenido de sodio corporal total determina la cantidad de agua en el cuerpo de tal manera que en casos en que los que fallan los mecanismos de excreción de exceso de sal y agua a nivel renal, hay aumento del volumen arterial y producción de hipertensión por volumen; en estos pacientes los niveles de la renina plasmática son bajos.

2. Hipertensión R (Hipertensión por renina –angiotensina)

Este tipo de hipertensión está ligado a los estados iniciales de depleción de volumen intravascular siendo la renina liberada ante este estímulo, generando en respuesta una vasoconstricción y retención final de sodio y agua, no obstante estos mecanismos se perpetúan produciendo hipertensión. Este tipo de hipertensión generalmente se produce cuando hay daño isquémico renal, con aumento de la producción de renina y angiotensina II. También hay un aumento de la producción de renina secundario a la disminución de flujo renal por alteración vascular aórtica o renal tal y como en la coartación de aorta y en la estenosis de la arteria renal o expresión y producción aumentada tal y como en la enfermedad poliquística renal autosómica dominante.^{18, 22, 23, 24, 25, 26, 27}

El tratamiento de los pacientes hipertensos se hace más fácil y el control es exitosamente logrado por medio de la monoterapia, si en pacientes V (pacientes con

Hipertensión V) se administra diuréticos o natriuréticos y en los pacientes R (pacientes con Hipertensión R) medicamentos anti- renina como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA - II) y betabloqueadores. De esta forma cuando en un paciente V, su volumen es suficientemente depletado los niveles de renina plasmática aumentan a rangos de normalidad, pero en pacientes con insuficiente control o insuficiente depleción los niveles de renina plasmática permanecerán suprimidos. Igualmente cuando a los pacientes R se les administra un medicamento R o la causa de disminución del flujo de la arteria renal es tratada, los niveles de renina disminuirán considerablemente, no obstante también es de considerar que muchos pacientes tienen hipertensión mixta, mediada por renina (Hipertensión R) pero también hay un componente de incremento de sal y volumen en la presión arterial alta (Hipertensión V).^{22, 23, 24, 25, 26, 27}

Para la aplicación de este método de tratamiento se utilizan los niveles de actividad de renina plasmática (RP); En presencia de hipertensión, una actividad de renina disminuida significa que hay un exceso de volumen y el riñón ha suprimido la producción de renina. En presencia de hipertensión con niveles medios de actividad de RP indica que el riñón es incapaz de suprimir la acción de la renina apropiadamente y se ha iniciado la retención de volumen y elevación de la tensión arterial es secundaria a exceso de renina y sodio-volumen; Finalmente si el nivel de actividad de RP es elevado en presencia de hipertensión indica que no hay una sobrecarga de volumen (puede haber depleción) y los riñones están secretando renina inapropiadamente.^{22, 23, 24, 25, 26, 27}

Algoritmo de tratamiento de hipertensión arterial guiado por el test de actividad de renina plasmática

En los pacientes con hipertensión arterial, se recomienda en la primera visita medir los niveles de actividad de renina plasmática (ARP), determinar si el paciente tiene Hipertensión V o R e iniciar el tratamiento correspondiente.

Durante la segunda visita 2 a 3 semanas después cuando los niveles de de ARP son conocidos se clasifica el paciente según el tipo de hipertensión:

- Los pacientes con ARP $<0.65\text{ng/ml/hr}$ son clasificados como actividad de renina baja y tienen hipertensión de tipo V y deben tener un medicamento V (Vasodilatadores o natriuréticos: Inhibidores de canales de calcio, Diuréticos de ASA, Alfa-bloqueadores, bloqueadores del receptor de aldosterona) y en caso de tener medicamentos tipo R estos deben ser suspendidos.
- Los pacientes con ARP $>0.65\text{ ng/ml/hr}$ son clasificados como actividad de renina media o alta y tienen Hipertensión R y deben tener un medicamento R (anti renina y anti vasoconstrictores: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA - II), los inhibidores directos de la renina, Beta-Bloqueadores y Alfa-antagonistas de efecto central); en caso de tener un medicamento V este debe ser suspendido.

En el siguiente control 2 a 3 semanas después se evalúa la respuesta al tratamiento:

- En pacientes con presión arterial controlada se continúa en mismo tipo de medicamento
- En pacientes con presión arterial no controlada se realiza un nuevo test de ARP y se incrementa la dosis del medicamento tipo V o R y se realiza un nuevo control 3 a 4 semanas después.

Finalmente si se controla la hipertensión se continúa con el mismo tratamiento, pero si no hay control los pacientes se clasifican según los nuevos niveles ARP:

- En pacientes inicialmente clasificados como V:
 - Si la ARP permanece $<0.65\text{ ng/ml/hr}$ durante el tratamiento con medicamento V, se reclasifica como Hipertensión VV y se adiciona al manejo un segundo medicamento V

- Si la ARP incrementa a $>0,65$ ng/ml/hr y menos de $6,5$ ng/ml/hr durante el tratamiento con un medicamento V el paciente tiene Hipertensión V/R y se adiciona al tratamiento un medicamento R
- En pacientes inicialmente clasificados como R:
 - Si la ARP es $<6,5$ ng/ml/hr durante el tratamiento con IECA o inhibidor del receptor AT1 o $<0,65$ ng/ml/hr durante el tratamiento con aliskiren o betabloqueador, la renina ha sido bloqueada adecuadamente y el paciente tiene Hipertensión R/V por lo que se debe adicionar al tratamiento un medicamento V.
 - Si la ARP es $>6,5$ ng/ml/hr durante el tratamiento con IECA o inhibidor del receptor AT1 o $>0,65$ ng/ml/hr durante el tratamiento con aliskiren o betabloqueador, la renina no ha sido adecuadamente bloqueada y el paciente tiene Hipertensión R/R y necesita un segundo medicamento R.

Por medio de este algoritmo de tratamiento, cerca del 60% de los pacientes serán efectivamente controlados con monoterapia.^{25, 26, 27 28} (ver figura 1 y tabla 1)

Antecedentes en la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura disponible sobre estudios realizados en el tratamiento de la hipertensión guiado por la fisiopatológica de la hipertensión arterial y los niveles de renina plasmática, así como estudios de correlación clínica y diagnóstica utilizando para tal fin las bases de datos electrónicas disponibles en la World wide web, Pubmed³⁰ y Scielo³¹ consultadas el día 25 de noviembre de 2011.

Para Pubmed se introdujo para la búsqueda los términos MeSH "Hypertension", "Treatment", "Renin", "Clinical Trial" y realizando igualmente búsqueda con los términos específicos "Plasma Renin Test" y "Laragh Method" con lo cual se encuentra entre los resultados, dos artículos con características similares al estudio actual, sobre la eficacia del tratamiento de hipertensión guiado por la actividad de renina plasmática o los niveles de renina plasmática; igualmente al limitar la búsqueda con edades entre 0 y 18 años ("All Child") no hay artículos coincidentes. Para la base de datos Scielo, en el cual se utilizaron los mismos criterios de búsqueda, no se encuentra disponible en la literatura latinoamericana, artículos similares.

En la literatura se encuentra evidencia del beneficio del tratamiento de la HTA guiado por los niveles de renina plasmática en población de adultos, reportándose por medio 2 de ensayos clínicos, una mayor disminución de la tensión arterial por medio de este enfoque fisiopatológico en comparación con el tratamiento convencional [74% versus 59% ($p=0.17$) en el estudio de Egan B.M y cols. y 38% versus 29% ($p=0.24$) para el estudio de Leotta G. y cols].^{25,26} En niños la experiencia del tratamiento de hipertensión arterial guiado por renina es limitada, contando hasta la fecha sólo con un estudio de perspectiva histórica, estudio observacional, retrospectivo, comparativo y longitudinal, con la dirección de causa a efecto,^{28,29} realizado en el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría en el año de 2007³² en el cual se comparó el "Grupo en Estudio" cuyo tratamiento se basó en el modelo fisiopatológico de Laragh con un "Grupo Testigo" con tratamiento convencional apoyado en la historia clínica y la experiencia del médico; en este estudio se observó que en el Grupo de Estudio hay un menor tiempo necesario de tratamiento para lograr el control de la tensión arterial versus el Grupo Testigo (44 horas versus 89 horas, siendo esta diferencia fue estadísticamente significativa con la prueba de Log-Rank $p = 0.0008$). Por lo anterior los autores de este estudio sugirieron la necesidad de realizar un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, a fin de obtener datos de mayor solidez, aportando mayor evidencia respecto a la eficacia y seguridad este método de tratamiento de HTA en niños;³² sin embargo, ante el resultado obtenido en el estudio mencionado que sugiere

fuertemente la superioridad del tratamiento de la hipertensión arterial guiado por la fisiopatología y los niveles de renina sérica, y teniendo en cuenta los datos disponibles en la literatura hasta el momento, consideramos que la realización del ensayo clínico aleatorizado puede generar un problema ético al asignar aleatoriamente el tratamiento control o tratamiento tradicional, el cual consideramos inferior desde el punto de vista de la eficacia

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

En la actualidad se dispone de evidencia que avala el uso del tratamiento de la HTA basado en la fisiopatología y guiado por los niveles de renina plasmática en población de adultos; respecto a la población pediátrica se dispone de un estudio realizado en el Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría en el año de 2007³² con un diseño retrospectivo en el cual se sugiere la superioridad de este método de tratamiento respecto a la eficacia para controlar en un menor tiempo la HTA, por lo que es necesario la realización de un estudio prospectivo a fin de obtener la evidencia más sólida respecto a la eficacia de este método de tratamiento de HTA en niños. Sin embargo, consideramos que puede generar problema ético el asignar aleatoriamente el tratamiento convencional como control, contrastando con el tratamiento guiado por renina, ante el resultado obtenido en el estudio retrospectivo mencionado y las evidencias acumuladas en la literatura con la población adulta respecto a la eficacia de este método de tratamiento para controlar la HTA.

Como alternativa se plantea la realización del presente estudio de tipo comparativo observacional en pacientes en edad pediátrica con HTA, tratados todos mediante el enfoque analítico de la fisiopatología de la hipertensión arterial realizando un diagnóstico clínico inicial del tipo de hipertensión e iniciando un tratamiento acorde a estos hallazgos clínicos con la toma simultánea de niveles de renina sérica; como el resultado no estará disponible sino pasado un lapso de tiempo entre 4 a 7 días, se pueden generar casos en los que no se concuerda el diagnóstico clínico y el tratamiento asignado con el resultado del laboratorio. De esta forma en el presente estudio se compara el tiempo para controlar la hipertensión entre dos grupos de niños "concordante" y "no concordante", cuya diferencia se puede atribuir al hecho de ser y no ser tratado de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico de la hipertensión arterial. De esta manera es posible determinar la eficacia del tratamiento guiado por renina sin causar problema ético en la investigación.

Finalmente se considera que este estudio es el primero en su tipo, al tratar de identificar elementos de juicio y herramientas clínicas que permitan la rápida y correcta aplicación de un método de tratamiento de hipertensión arterial basada en los hallazgos clínicos y la fisiopatología, y se considera que este estudio beneficia a todos los pacientes en edad pediátrica, que acuden a la consulta médica general y de medicina especializada en pediatría y nefrología con diagnóstico de hipertensión arterial.

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar el tiempo necesario para lograr el control de la hipertensión arterial en niños, entre el grupo de pacientes con concordancia entre el diagnóstico clínico y los niveles de renina plasmática directa, contra el grupo sin concordancia.

Objetivos específicos

1. Describir el grado de concordancia entre el diagnóstico clínico del tipo de hipertensión arterial con los valores de renina directa plasmática.
2. Comparar el tiempo necesario para controlar la hipertensión arterial entre los pacientes que recibieron un tratamiento acorde o no acorde entre el diagnóstico clínico y los niveles de renina plasmática.
3. Comparar el tratamiento, respeto al número de intervenciones terapéuticas o número de medicamentos necesarios, para controlar la hipertensión arterial entre los pacientes que recibieron un tratamiento acorde o no acorde con la predicción clínica y los niveles de renina plasmática.
4. Identificar la combinación de variables clínicas que optimicen el diagnóstico diferencial para los tipos de HTA por medio de la construcción del modelo discriminante.

HIPÓTESIS

Estableceremos las hipótesis para los objetivos número 1, 2 y 3

1. El grado de concordancia entre los diagnósticos clínico y por laboratorio de la hipertensión mediada o no por renina, es alto (> 70%)
2. El tiempo necesario para lograr la reducción de la tensión arterial es menor en los pacientes en los cuales hubo concordancia entre el diagnóstico clínico, los niveles de renina plasmática y el tipo de tratamiento elegido.
3. El número de intervenciones terapéuticas o medicamentos en los pacientes con tratamiento acorde con el mecanismo fisiopatológico de hipertensión y los niveles de renina, es menor en comparación con los pacientes que no lograron una concordancia entre el diagnóstico clínico y los niveles de renina sérica.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de cohorte comparativo (observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo).

MATERIAL Y MÉTODOS

Población objetivo

Pacientes con hipertensión arterial de la edad pediátrica.

Población elegible

Pacientes con hipertensión arterial en edad pediátrica atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría del periodo comprendido entre Agosto de 2012 a Enero de 2013.

Criterios de inclusión

1. Niños con diagnóstico de hipertensión arterial que ingresan al servicio de nefrología, del Instituto Nacional de Pediatría.

- Niños con edad entre 1 mes y 18 años.
- Cualquier sexo
- Conocimiento y aceptación por parte de los pacientes y sus representantes legales en la participación del estudio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con hipertensión arterial de origen central o endocrinológico.

Criterios de eliminación

- Pacientes sin adherencia al tratamiento indicado.
- Pacientes sin asistencia a los controles o seguimiento durante el curso del estudio.
- Retiro del consentimiento para el estudio por parte del paciente, sus padres o sus representantes legales.

Procedimiento de muestreo

Se incluyeron todos los pacientes con hipertensión arterial que ingresaron a la consulta externa o a hospitalización del servicio de nefrología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría y que cumplieron con los criterios de selección, por lo tanto la muestra no es probabilística.

Tamaño de muestra

Calculamos el tamaño de muestra para detectar la diferencia entre las funciones de la curva de Kaplan-Meier de los dos grupos en comparación: el grupo de pacientes con el diagnóstico correcto del tipo de hipertensión y el grupo con el diagnóstico incorrecto. La hipótesis nula y la hipótesis alternativa se establecen como siguientes:

$$H_0: \lambda_{Dx. \text{correcto}} = \lambda_{Dx. \text{no correcto}}$$

$$H_a: \lambda_{Dx. \text{correcto}} \neq \lambda_{Dx. \text{no correcto}}$$

Donde:

$\lambda_{Dx. \text{correcto}}$: Peligro (Hazard) con Dx. correcto del tipo de hipertensión arterial

$\lambda_{Dx. \text{no correcto}}$: Peligro (Hazard) con Dx. incorrecto del tipo de hipertensión arterial

Los estimadores de los λ s se han obtenido por el estudio realizado previamente en el Servicio de Nefrología del INP³² siendo $\lambda_{Dx. \text{no correcto}} = 0.0103$ y $\lambda_{Dx. \text{correcto}} = 0.0200$. Cabe señalar que en este estudio el término "peligro" o "hazard" implica beneficio al paciente, ya que la variable de desenlace es la salida del seguimiento por lograr el control de la hipertensión arterial. Por basarnos en los valores de $\lambda_{Dx. \text{correcto}}$ y $\lambda_{Dx. \text{no correcto}}$, se puede calcular el razón de peligro (hazard ratio: HR) como:

$$HR = \frac{\lambda_{Dx. \text{correcto}}}{\lambda_{Dx. \text{no correcto}}} = \frac{0.0200}{0.0103} = 1.9417$$

Con base en este HR, el número de eventos se estima con el uso la siguiente fórmula:

$$E = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (HR + 1)^2}{2(HR - 1)^2}$$

Al establecer las probabilidades de α y β como 0.05 y 0.2, respectivamente,

$$E = \frac{(1.96 + 0.84)^2(1.9417 + 1)^2}{2(1.9417 - 1)^2} = 38.25$$

En el estudio referido se observó que las proporciones del tiempo de mediana del seguimiento para los casos con hipertensión no controlada, entre el grupo de estudio y grupo control, fueron de 0.75 y 0.27 respectivamente. Siendo conservador el cálculo y al utilizar los estimadores de las dos proporciones los valores 0.70 y 0.30, respectivamente, el tamaño de muestra total se calcula como siguiente:

$$n_{total} = \frac{2E}{2 - p_1 - p_2} = \frac{2 \times 38.25}{2 - 0.30 - 0.70} = 76.5 \approx 77$$

Al aplicar estos valores en la fórmula para obtener el n , el tamaño de muestra total resulta ser 154 y se requiere 77 pacientes para cada grupo. En el presente estudio se reporta el resultado con el tamaño de muestra total de 38 casos ($n_{Grupo\ "Concordante"} = 34$ y $n_{Grupo\ "No\ concordante"} = 4$).^{33, 34, 35}

Variables

Entre las variables a analizar en el presente estudio se incluyen las siguientes (ver anexo 3: Lista de variables y anexo 4: Formatos de recolección de datos):

1. Datos de padecimiento actual y historia clínica:
 - Motivo de consulta o interconsulta y Datos positivos o negativos en la anamnesis de cefalea, alteración del estado de conciencia, crisis convulsivas, signos de focalización neurológica, palpitations, arritmia cardiaca, disnea, ortopnea, insuficiencia cardiaca, edema, aumento de peso, oliguria, anuria, poliuria, balance hídrico positivo o negativo, medicaciones utilizadas, historia de choque distributivo o fuga, antecedente de tumor o masa abdominal o renal, vasculitis, trombosis renal venosa o arterial, hiperaldosteronismo o pseudoaldosteronismo, enfermedad renal o insuficiencia renal (cualitativas - nominal). Estas variables están encaminadas a suministrar datos que orienten hacia uno de los dos tipos de hipertensión arterial, bien sea mediada por volumen y sodio o por renina.
2. Datos de la exploración física:
 - Talla, peso previo y actual, índice de masa corporal (cuantitativas continuas)
 - Frecuencia cardiaca, Frecuencia respiratoria, Presión arterial diastólica y sistólica en miembros torácicos y pélvicos, grado de hipertensión arterial variables (cuantitativas discretas)
 - Ingurgitación yugular, auscultación pulmonar, auscultación cardiaca, hepatomegalia congestiva, ascitis, masa abdominal o renal, soplo abdominal, edema, ascitis, estado de conciencia (cualitativas- nominales)
3. Diagnóstico de tipo de hipertensión y tratamiento:
 - Diagnóstico del tipo de hipertensión arterial según su fisiopatología, tipo de tratamiento asignado de tipo farmacológico y no farmacológico (cualitativo - nominal). Por medio de estas variables se clasifica el tipo de hipertensión y se asigna el tratamiento correspondiente con su fisiopatología.
4. Niveles de renina directa, interpretación y seguimiento de la evolución del paciente:
 - Niveles de renina directa(cuantitativa - continua)
 - Interpretación de los niveles de renina directa (cualitativa - ordinal)
 - Control de la Tensión arterial, concordancia entre el diagnóstico clínico de hipertensión arterial y los niveles de renina, causa de no control de la

tensión arterial y modificaciones realizadas al tratamiento (cualitativa-nominal)

En estas variables se consigna información sobre el resultado de la renina directa y su grado de correlación con el diagnóstico clínico de hipertensión asignado previamente, así mismo se evalúa el control de la tensión arterial.

Procedimiento del estudio

En todos los pacientes se hizo el diagnóstico clínico del tipo de hipertensión según su fisiopatología en HTA mediada por volumen o vasoconstricción, basado en los datos de la historia clínica y hallazgos del examen físico (edad, sexo, enfermedad de base, uso previos de medicamentos, aumento o disminución de peso, volumen urinario y presión venosa central, edema, ascitis signos de falla cardíaca o shock entre otros); simultáneamente se tomó niveles plasmáticos de renina y se inició un tratamiento acorde al diagnóstico clínico. La determinación cuantitativa de renina directa en plasma se realizó por quimioluminiscencia a través del ensayo LIASON ®; el punto de corte fue determinado el 40uU/mL. El diagnóstico clínico del tipo de HTA y clasificación de HTA basado en el nivel plasmático de renina directa fueron realizados independientemente. Posteriormente se compararon las dos diferentes maneras de determinar el tipo de HTA (por clínica y niveles séricos de renina) entre dos grupos: Grupo de pacientes "Concordantes" y Grupo de pacientes "No concordante" con registro del tiempo de control de la presión arterial en cada grupo (ver figuras números 2 y 3):

Definición de conceptos

Evento inicial: es el momento del diagnóstico clínico de hipertensión arterial, según corresponda clínicamente a uno de los dos grupos fisiopatológicos de niveles de renina (hipertensión mediada por Volumen "V" o mediada por Renina "R")

Evento final: es el control de la TA y el grado de concordancia del diagnóstico clínico con niveles de renina directa plasmática.

Hipertensión arterial: valor de tensión arterial sistólica o tensión arterial diastólica mayor del percentil 95 para género, edad y talla, en tres o más ocasiones separadas, con graduación de la severidad de la hipertensión según la elevación de la presión arterial en estado 1 y 2 ; el estado 1 de hipertensión arterial es definido como la elevación de tensión arterial entre el percentil 95 y menor al 99 más 5 mmHg y el estado 2 como la elevación de presión arterial mayor al percentil 99 más 5 mmHg.

Control de Hipertensión arterial: cifras de tensión arterial normal (menor a percentil 90 y mayor al percentil 5) para la edad, género y talla por más de 4 horas sostenidas, posterior a cualquier intervención terapéutica.

Hipertensión mediada por volumen ("hipertensión V"): Hipertensión con fisiopatología de incremento del volumen sanguíneo total e incremento del contenido de sodio corporal total.

Hipertensión mediada por Renina ("hipertensión R"): Hipertensión en cuya fisiopatología media la vasoconstricción secundaria a la elevación de la renina sérica.

Medicamentos para hipertensión mediada por volumen ("Medicamentos V"): Medicamentos del tipo vasodilatadores o natriuréticos tales como los inhibidores de canales de calcio, Diuréticos de ASA, Alfa-bloqueadores y bloqueadores del receptor de aldosterona).

Medicamentos para hipertensión mediada por renina ("Medicamentos R"): medicamentos del tipo anti renina y anti vasoconstrictores: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB'S), inhibidores directos de la renina, Beta-Bloqueadores y Alfa-antagonistas de efecto central).

Niveles de renina directa: Se define como niveles de renina baja valores menores de 6,5uIU/mL, normales valores entre 6,5 a 39,9 uUI/mL , alta valores entre 40 y 500 uUI/mL y muy alta: valores > 500 uUI/mL

Análisis estadístico

Previo a los análisis de datos relacionados con los objetivos específicos, se revisó la distribución de cada una de las variables de manera separada. Con las variables cuantitativas se reportan las medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas para la forma de distribución observada y con las variables cualitativas, la frecuencia absoluta y relativa. Para evaluar la concordancia entre el diagnóstico clínico del tipo de hipertensión arterial con el resultado de renina plasmática, primero se determinó el porcentaje de los casos con los que se concuerdan el diagnóstico clínico y el resultado de laboratorio, y posteriormente se calculó la estadística Kappa. La comparación del tiempo necesario para controlar la hipertensión arterial entre los dos grupos de pacientes, con el diagnóstico concordante o no concordante, se llevó a cabo por la elaboración de la curva de Kaplan-Meier y la prueba de Log-Rank. La comparación de las variables clínicas y de examen físico fue realizada por medio de la prueba exacta de Fisher y de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon de acuerdo con el tipo de variable. Para identificar la combinación de variables clínicas que optimicen el diagnóstico diferencial para los tipos de HTA se construyó el modelo discriminante con procedimiento de Step-Wise para la dirección hacia atrás (de modelo completo al modelo reducido). Con todas las pruebas estadísticas para determinar la diferencia o establecer la asociación el nivel de significancia estadística se establece al $\alpha < 0.05$ y la probabilidad de error tipo dos fue establecido a $\beta < 0.2$. Los estimadores de parámetro de interés son reportados con su intervalo de confianza de 95%. Los análisis estadísticos se realizaron por medio del uso del paquete estadístico comercial JMP10 de SAS Institute, Inc.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio actual es de tipo observacional en pacientes en edad pediátrica por lo cual se realizan las siguientes observaciones en consideración a Los Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial:

1. La finalidad del presente estudio es evaluar la efectividad del tratamiento de hipertensión arterial basado en la fisiopatología y evaluar el grado de concordancia entre el diagnóstico clínico de hipertensión arterial con los niveles séricos de renina.
2. Se busca utilizar los resultados del estudio como parte de una herramienta de orientación para el diagnóstico clínico de la hipertensión que permita a todos los profesionales de pediatría y nefrología pediátrica instaurar un tratamiento de forma rápida y efectiva.
3. La patología objeto del estudio, hipertensión arterial en niños, tiene un alto impacto produciendo múltiples morbilidades y comprometiendo en forma negativa el futuro cardiovascular del paciente, por lo que se hace necesario la búsqueda de estrategias que permitan intervenir de manera oportuna y adecuada sobre esta patología.

4. Se realizó un estudio observacional comparativo, en lugar de un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria, debido a que los datos aportados previamente por el estudio de nuestro servicio ³² sugiere fuertemente la superioridad del tratamiento basado en los criterios fisiopatológicos para la hipertensión arterial en niños, así como igualmente ha sido reportado en la literatura por otros autores: ^{25, 26, 27, 28,29}. Por los argumentos previos consideramos que no era ética la asignación aleatoria de los tratamientos.
5. El estudio contó con la participación y supervisión de personal médico, entrenado y capacitado en la atención pediátrica, del área de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.
6. Para la participación en el estudio era necesaria la realización del consentimiento informado elaborado por escrito, por medio del cual se solicitaba expresa voluntad de participación en el estudio por parte de los padres o representantes legales de los menores de 18 años y adicionalmente por parte del paciente en mayores de 12 años. Por medio de este consentimiento escrito se informó a los padres o representantes legales de la finalidad del estudio y de las intervenciones y controles que se realizaran y del carácter confidencial del mismo; igualmente se solicitó autorización para uso de la información con fines académicos y de investigación médica y posterior publicación de resultados en la comunidad científica. (Ver anexo 5 y 6).
7. Toda la información recolectada en el estudio tiene carácter confidencial.
8. Los medicamentos utilizados en el presente estudio son todos aprobados para uso humano y cuentan con estudios que avalan su uso en pacientes de edad pediátrica (menores de 18 años de edad) y con indicación expresa para el tratamiento de la hipertensión y reducción de la presión arterial, según la Lista de Exclusividad Pediátrica Garantizada de la FDA ³⁶

CRONOGRAMA

El desarrollo del presente estudio se realizó en 4 fases que se describen a continuación (Ver anexo 7):

1. Diseño del Estudio : Elaboración del protocolo y aprobación
2. Recolección de datos.
3. Análisis e Interpretación de la Información.
4. Publicación de análisis, interpretación y resultados.

PRESUPUESTO

Se describe de manera detallada el rubro presupuestal utilizado en el anexo número 8.

RESULTADOS

Los criterios de selección se cumplieron en 38 pacientes, quienes completaron el seguimiento y se logró el control de la TA en todos los casos. Todos los pacientes tenían el diagnóstico de hipertensión arterial secundaria.

El 92% (35 pacientes) tenían antecedente de enfermedad renal (34,3% enfermedad renal crónica, 25,7 % insuficiencia renal aguda, 22,9% glomerulonefritis secundaria a vasculitis, 8,6% síndrome nefrótico y 8,6 % masas renales) y el 8% (3 casos) restante corresponde a HTA secundaria a uso de medicamentos (gamaglobulina), transfusiones múltiples y obesidad.

34 ingresaron al grupo "Concordante" y 4 pacientes al grupo "No Concordante". La mediana (intercuartiles) para la edad en el Grupo concordante fue 165.5 (96) meses y 135 (164.75) meses en el Grupo no concordante; No hubo diferencia en la significancia ($p=0,568$). El porcentaje de pacientes con HTA estadio II al inicio del estudio, no mostro diferencia significativa entre los grupos "Concordante" y "No concordante" (82%) (28) versus 50% (2). Solo hubo un caso de emergencia hipertensiva con tensión arterial diastólica (TAD) mayor de 120 mmHg, que ingresó al grupo de "Concordante".

La mediana de tiempo transcurrido para normalizar la TA en el grupo "Concordante" fue de 3 días (IC 95%:2-7) y para el grupo "No Concordante" 12.5 días (IC 95%: 4.5-28). Esta diferencia fue marginalmente significativa. (Log-Rank: $p=0.064$) (Figuras 3 y4). En el grupo "Concordante" el 67.6% de los pacientes logró el control de la TA con la primera línea de tratamiento antihipertensivo y en el grupo "No Concordante" en el 25% de los pacientes se logró el control de la TA con la primera línea de tratamiento.

Entre los grupos de pacientes "Concordantes" y "No concordantes" se encontraron diferencias en la variable de percentil del índice de masa corporal (IMC) en pacientes mayores de 24 meses ($p= 0.016$) y antecedente de fuga capilar ($p= 0.065$) (Tabla 2).

Por medio del modelo discriminante de stepwise se obtuvo un modelo discriminante que predice el resultado del tipo de HTA determinado por niveles de renina sérica directa, en el cual se incluyeron 14 variables (Tabla 3); para la construcción del modelo fueron excluidos 7 casos de pacientes a los que por tener edad menor de 2 años, no se les determino el IMC (Tabla 4). El modelo discrimina 100% de los casos el tipo de HTA por medio de las variables de diagnóstico clínico (historia clínica y examen físico).

DISCUSION

Existe un modelo analítico de tratamiento de HTA en adultos descrito por Laragh, basado en el estudio de los factores hormonales implicados en el control de la presión arterial, divide a la HTA dos grandes grupos fisiopatológicos: mediada por sodio-volumen con renina sérica suprimida o baja y mediada por renina o vasoconstricción con niveles de renina sérica elevados. El tratamiento farmacológico debe estar encaminado a bloquear el factor causal de hipertensión; de esta forma en la hipertensión por sodio- volumen se utilizan medicamentos vasodilatadores y natriuréticos, como los inhibidores de los canales de calcio, diuréticos de ASA, alfa-bloqueadores y bloqueadores del receptor de aldosterona ; en la hipertensión medida por renina o vasoconstricción, se administran medicamentos tales como Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB'S), inhibidores directos de la renina, beta-bloqueadores y alfa-antagonistas de efecto central.^{22,23,24.}

La evidencia disponible sobre el uso de este modelo en adultos indica la superioridad del enfoque fisiopatológico de Laragh respecto a la eficacia para lograr el control de la HTA versus el método tradicional basado en la experiencia del médico sobre la patología y los medicamentos antihipertensivos. En pediatría se ha realizado un solo estudio retrospectivo que ha sugerido la superioridad de este método de tratamiento para controlar la HTA en un menor tiempo.³²

El presente estudio se realizó con la finalidad de aportar evidencia respecto a la eficacia y seguridad este método de tratamiento de HTA en niños. Consideramos que este enfoque analítico de tratamiento de HTA de Laragh es superior para controlar la hipertensión y al realizar este estudio de tipo comparativo observacional, evita el dilema ético de asignar un tratamiento que consideramos inferior desde el punto de vista de eficacia del control de la HTA y genera información prospectiva y comparativa. Asignando a todos los pacientes un solo enfoque de diagnóstico y tratamiento basado en la fisiopatología y teniendo en cuenta que en la práctica clínica no es posible contar de forma inmediata con los niveles de renina sérica y confirmar las apreciaciones diagnósticas clínicas hacia uno de los dos tipos de HTA, se ha visto que puede haber casos sin concordancia entre la clínica y el laboratorio y por ende entre el tratamiento correspondiente. De esta forma y considerando el modelo de Laragh es correcto, es posible comparar los grupos de concordancia con los de no concordancia según la clínica y la renina sérica.

En el presente estudio se obtuvo un menor valor de la mediana de tiempo transcurrido para normalizar la TA en el grupo "Concordante" versus el grupo "No Concordante" [3 días (IC 95%:2-7) versus 12.5 días (IC 95%: 4.5-28)]. Esta diferencia no fue determinante (Log-Rank: $p=0.064$), lo cual atribuimos a un tamaño reducido de la muestra en relación al tamaño calculado. La diferencia clínica observada en nuestra muestra, implica una reducción importante de riesgos y morbimortalidad para el paciente pediátrico. En el estudio retrospectivo realizado en niños por Zaltzman y col³² la diferencia de la mediana del tiempo transcurrido para normalizar la presión entre el grupo de estudio y el grupo testigo tuvo significancia estadística muy elevada (44 horas [IC 95%: 40-50 horas] versus 89 horas [IC 95%: 72-82 horas] Log-Rank: $P=0.0008$) y aunque en este primer estudio la comparación del método fisiopatológico de Laragh se hizo contra el método tradicional, consideramos que nuestros resultados continúan aportando evidencia sobre la eficacia de este enfoque de tratamiento de HTA en niños. Igualmente se observó que en el grupo "Concordante" 67.6% de los pacientes logró el control de la TA con la primera línea de tratamiento antihipertensivo o monoterapia, versus 25% en el grupo "No Concordante", lo que en la población pediátrica es de gran importancia al garantizar una mejor adherencia al tratamiento.^{5,19}

En los 4 pacientes del grupo "No concordante" sólo se encontraron diferencias contra grupo "Concordante", en la variable de antecedente de fuga capilar ($p=0.065$) y percentil del índice de masa corporal (IMC) ($p=0.0156$). Al revisar los casos clínicos del grupo "No Concordante", se observó que en tres de cuatro pacientes que fueron erróneamente diagnosticados como con HTA mediada por volumen, hubo historia de fuga capilar con lo cual disminuye el volumen intravascular y por ende se eleva la renina sérica y en uno de cuatro pacientes también diagnosticado erróneamente con HTA mediada por volumen, el IMC fue de 38.9, indicando obesidad, donde se elevan las resistencias vasculares y predomina un estado de vasoconstricción

En nuestra muestra sólo hubo un caso de HTA severa tipo urgencia hipertensiva, con TADs iniciales mayores de 120 mmHg, que ingresó al grupo "Concordante", con un tiempo de control de la TA de seis días; su tipo de HTA era mediado por renina y requirió terapia farmacológica con más de dos antihipertensivos. No hubo diferencias en los grupos respecto al nivel inicial de la TA y estado de HTA (estado 1 HTA >percentil 95 y <percentil 99 más 5 mmHg y estado 2 HTA >percentil 99 más 5 mmHg), por lo que la aplicación de este método en la práctica clínica pediátrica puede considerarse segura y efectiva independiente del grado y la severidad de la hipertensión arterial.

El 100% de los pacientes contaban con diagnóstico de hipertensión arterial secundaria versus un 85% descrito por la literatura,^{5,9,12} siendo esta diferencia atribuible a que los pacientes se encontraban todos hospitalizados por diversos tipos de patologías. Adicionalmente se describe en la población de este estudio un antecedente de enfermedad renal en el 92% de los casos lo cual se explica por la ubicación para realizar el estudio (Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría), así como por los criterios de exclusión de HTA de origen endocrinológico o central en los que media otro tipo de control hormonal de la TA.

Finalmente se obtuvo un modelo discriminante que predice el resultado del tipo de HTA determinado por niveles de renina sérica directa; este modelo discrimina el 100% de los casos el tipo de HTA por medio de variables de diagnóstico clínico tales como el uso de medicamentos asociados a hipertensión (Eritropoyetina, inhibidores de la calcineurina, AINES, esteroides, vasopresores, inotrópicos y catecolaminas y expansores de volumen, coloides y gamaglobulina), tratamiento de suplencia renal con hemodiálisis, presencia de disnea, anuria, balance hídrico acumulado positivo y hallazgos físicos de sobrecarga de volumen en la auscultación cardiopulmonar, edema, ascitis e incremento de peso. En conjunto todas las variables del modelo discriminante son las que hacen el diagnóstico bien sea de HTA por vasoconstricción o por incremento de volumen.

Estos resultados sugieren que incluso en pacientes en quienes no se ha cuantificado la renina plasmática, se puede iniciar eficazmente el tratamiento correspondiente sobre la base del diagnóstico clínico del tipo de hipertensión arterial, teniendo en cuenta que el control de la TA se obtuvo en menor tiempo en el grupo de pacientes en los cuales hubo concordancia entre el diagnóstico clínico y el tratamiento con los niveles de renina sérica. Esto apoya la superioridad del método de tratamiento de HTA basado en la fisiopatología y niveles de renina sérica en niños versus el tratamiento convencional. Este enfoque clínico simplifica en dos grupos el tratamiento de la HTA, teniendo un control de la presión en forma más rápida con disminución de las complicaciones y morbilidad, utilizando menos medicamentos, acortando el tiempo de estancia hospitalaria, y disminuyendo los costos. La determinación de renina plasmática es una prueba que puede considerarse fundamental en casos de HTA; no obstante, en la práctica clínica hay limitaciones de disponibilidad de la prueba. Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio es posible iniciar el tratamiento farmacológico basándose en el diagnóstico clínico fisiopatológico de los dos tipos de hipertensión arterial, facilitando el inicio del tratamiento en forma segura en la mayoría de los pacientes pediátricos.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio sugieren el beneficio del tratamiento para la hipertensión arterial en niños utilizando un modelo basado en la fisiopatología y los niveles de renina sérica, lo que reduce el tiempo para el tratamiento de la hipertensión. Con estos resultados se propone utilizar este modelo de forma eficaz y segura en población pediátrica, incluso en pacientes en quienes no se ha cuantificado la renina plasmática, realizando un diagnóstico clínico de hipertensión arterial bien sea mediada por volumen o mediada por renina o vasoconstricción.

1. Guyton A.C., Hall J.E. Tratado de fisiología médica. 11 Edición. 2006, Ed. Elsevier. pp 204-240.
2. Widmaier E., Raff H, Strang K., Vander's Human Physiology, 11th Ed. McGraw-Hill. 2008. pp. 291, 509-10
3. Task Force on Blood Pressure Control in Children. National Heart, Lung, and Blood Institute. Report of the Second Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1987; 79:1-25.
4. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-576
5. Avner D.E., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N., *Pediatric Nephrology*. 2009. Sixth Edition. Springer. pp 1482-1576
6. Park MK, Menard SW, Yuan C. Comparison of auscultatory and oscillometric blood pressures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:50-53
7. Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Persistent elevation of plasma insulin levels is associated with increased cardiovascular risk in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1996;93:54-59
8. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP et al. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension* 2006;48:730-736
9. Gomes R.S y cols. Primary versus secondary hypertension in children followed up at an outpatient tertiary unit. *Pediatr Nephrol* (2011) 26:441-447
10. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 2007; 116:1488-1496.
11. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25:305-313.
12. Lagomarsino E., Saieh C., Aglony M. Recomendación de Ramas: Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial en Pediatría. Rama de Nefrología, Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1): 63-81
13. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol*. 2010, 25:1219-1224
14. Kanbay M. and cols. Causes and Mechanisms of Nondipping Hypertension. *Clinical an Experimental Hypertension*, 2008. 30:585-597.
15. Wesson D. E. Hypertension and the Kidney. *Curr Hypertens Rep*. 2001 Dec; 3(6):511-6.
16. Mitsnefes MM, Omoloja A, McEnery PT. Short-term pediatric renal transplant survival: blood pressure and allograft function. *Pediatr Transplant* 2001;5:160-165
17. Borrajato E., Gutierrez A., López L., Tacons J., Hipertensión arterial de origen endocrino. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. Consultado en la red el 27 de noviembre de 2011 en : <http://www.seep.es/privado/download.asp?url=consenso/cap30.pdf>
18. Goto M. et al. The renin-angiotensin system and hypertension in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2010. 25:2449-2457
19. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the

- diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 suppl 4th report):555–576
20. Silverstein DM, Champoux E, Aviles DH, Vehaskari VM. Treatment of primary and secondary hypertension in children. *Pediatr Nephrol* 2006;21:820–827
 21. Woroniecki RP, Flynn JT. How are hypertensive children evaluated and managed? A survey of North American pediatric nephrologists. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:791–797.
 22. Laragh JH. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. *Am J Med* 1973; 55:261-274
 23. Laragh JH et al. The vasoconstriction-volum spectrum in normotension an the pathogenesis of hypertension. *FederationProc.* 1982; 41: 2415-2423
 24. Laragh JH. Laragh's Lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for Treating Hypertension. Lesson XV: The volume-vasoconstriction equation that supports all normotension and hypertension. *Amer J Hypertens* 2001; 14: 397-404
 25. Laragh JH. Laragh's Lessons in Pathophysiology and Clinical Pearls for Treating Hypertension. Lesson XVI: How to choose the correct drug for each hypertensive patient using a plasma rennin-based method and the volume vasoconstriction analysis. *Amer J Hypertens* 2001; 14:491-503
 26. Laragh JH. The Laragh Method for correcting the BP of patients with uncontrolled hypertension. Fecha de obtención: 13 de Octubre de 2011. <http://laraghmethod.org/>
 27. Sealey JE, et al. "Effective" plasma renin activity: a derived measure for assessing residual plasma renin activity in patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Hypertension.* 2010; 55(3):e16
 28. Egan B.M *et al.* Plasma Renin Test- Guided Drug Treatment for Correcting Patients With Treated bud Uncontrolled Hypertension: A randomized Controlled Trial. *American journal of hypertension.* July 2009, Volume 22 Number 7 : 792: 801
 29. Leotta G. et al. Efficacy of antihypertensive treatment based on plasma rennin activity: An open label observacional study. *Blood pressure,* 2010 19: 218-224
 30. Pubmed.gov. US National Library of Medicine National Institutes of Health. Consultada el 25 de noviembre de 2011 en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
 31. Scielo. Scientific Electronic Library Online. Consultada el 25 de noviembre de 2011 en: <http://www.scielo.org/php/index.php?lang=en>
 32. Zaltzman. S., Miranda. E., García de la Puente. S., Murata. C., Hipertensión arterial en pediatría. *Acta Pediátrica de Médica de México.* Volumen 33 núm. 2, marzo abril de 2012
 33. Donner A. y Eliasziw M. Sample Size Requirements for Reliability Studies. *Statistics in Medicine.*1987 (6), pp441-8
 34. Szklo M y Nieto FJ, *Epidemiology. Beyond the Basic,* 2nd. Ed., Boston, Jones and Bartlett Publishers, 2007, pp.430-2
 35. Julious SA. *Sample Size for Clinical Trials,* Boca Raton, FL, Chapman & Hall/CRC, 2010, pp.247-267
 36. FDA. Drugs to Which FDA has Granted Pediatric Exclusivity for Pediatric Studies under Section 505A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Jan 2012.Consultado en la red el 14 de febrero de 2012 en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM223058.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1: Figuras

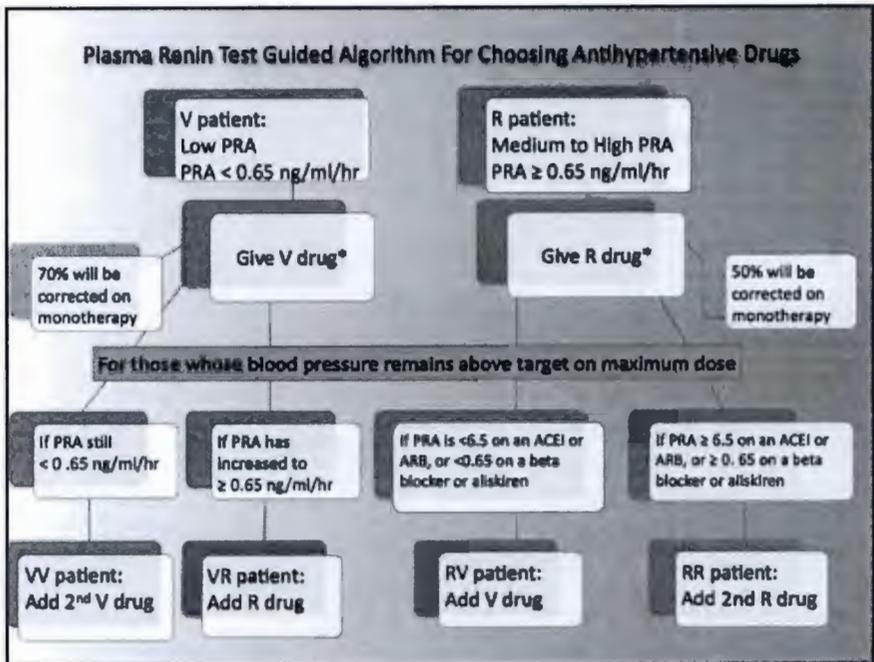


Figure 1: Guidelines 1. For untreated patients. The Laragh Method for correcting the BP of patients with uncontrolled hypertension.²⁰

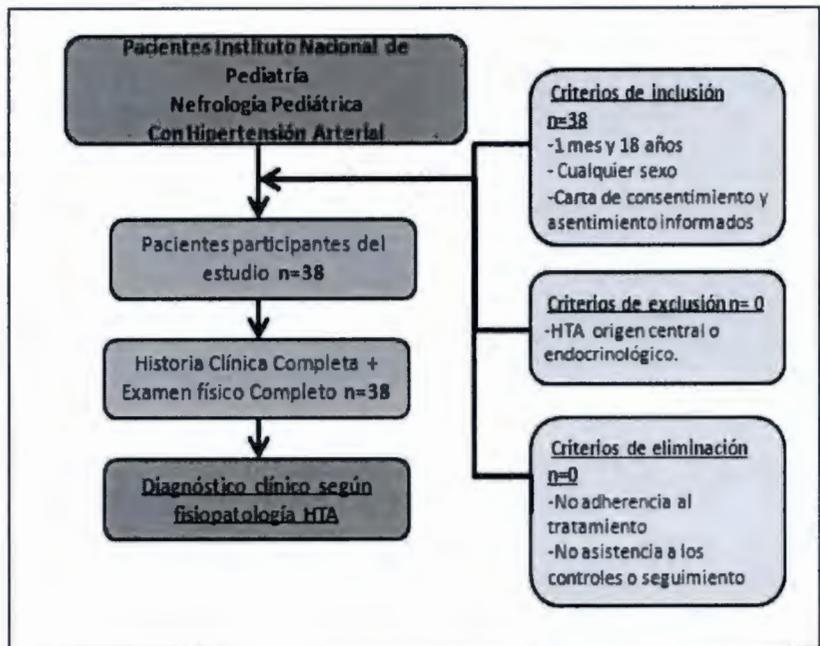


Figura 2: Procedimiento del estudio: inclusión de pacientes

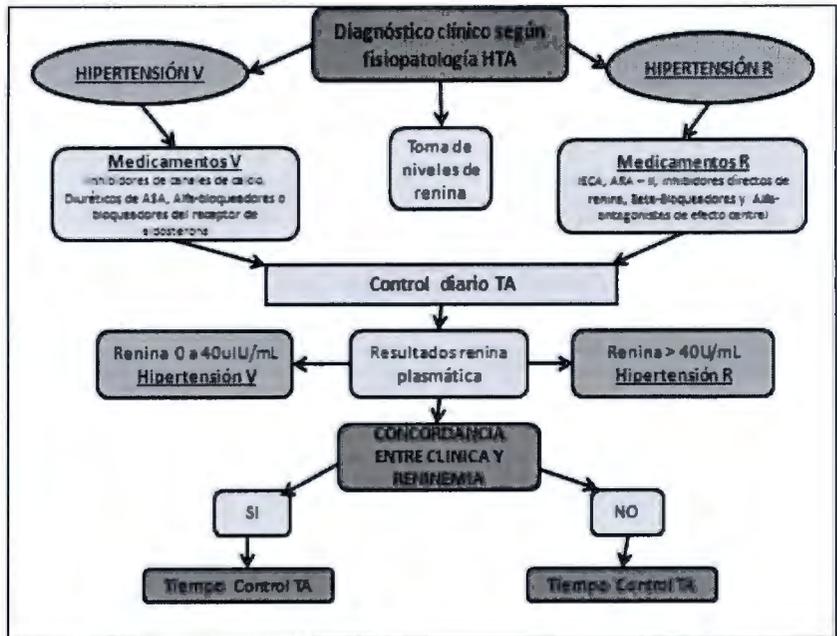


Figura 3: Procedimiento del estudio: tratamiento de la HTA en niños basado en el diagnóstico clínico de hipertensión dependiente de volumen o de renina.

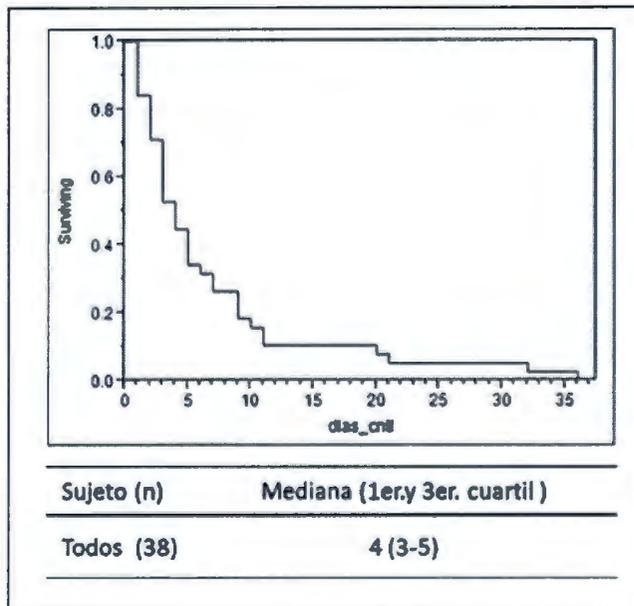


Figura 4. Tiempo para controlar la hipertensión arterial de todos los casos

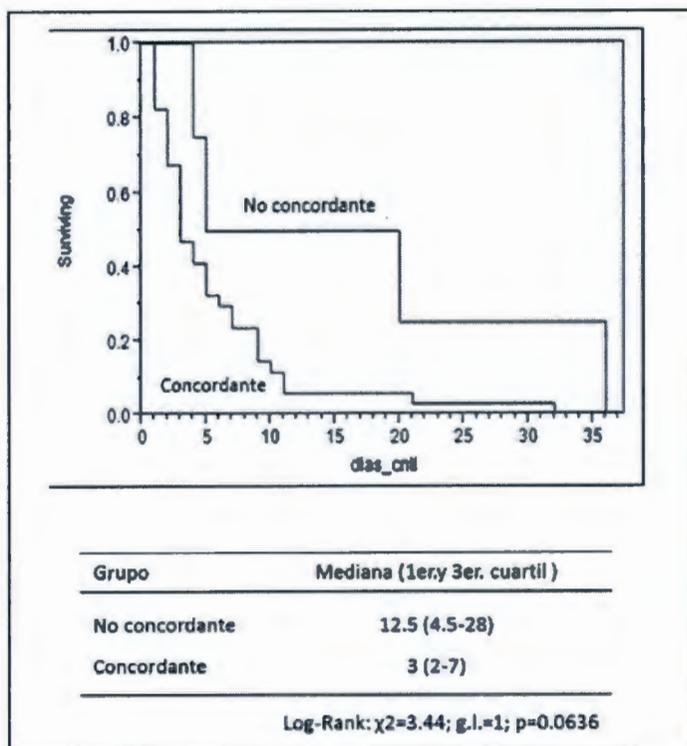


Figura 5. Comparación del tiempo para controlar la hipertensión arterial entre Grupo "Concordante" y Grupo "No Concordante"

ANEXO 2: Tablas

Plasma Renin Test Guided Algorithm For Changing Antihypertensive Drugs In Unsuccessfully Treated Hypertensive Patients				
PRA ng/ml/hr	ePRA* ng/ml/hr	V drug changes	R1 drug changes	R2 drug changes
< 0.65	< 0.065 (PRA < 0.65)	Add V drug	Stop ACEIs and ARBs	Test stopping R2 drugs when BP controlled
	< 0.65 (PRA < 6.5)	Add V drug	No change	Test stopping R2 drugs when BP controlled
0.65 – 6.5		Test stopping when BP controlled	Start R drug	Test stopping R2 drugs when BP controlled
	0.65 – 6.5 (PRA 6.5 – 65)	No change	No change	Add R2 drug
> 6.5	> 6.5 (PRA > 65)	Stop V drug	Add <u>either</u> R1	<u>or</u> R2 drug

*ePRA is the estimated PRA level in patients taking an ACEI or ARB.
*ePRA= 0.1 x PRA because PRA is 90% blocked in patients taking an ACEI or ARB

Tabla 1: Guidelines 2: For unsuccessfully treated hypertensive patients;²⁶

Variables	Historia Clínica y Anamnesis	Grupo "No Concordante" (n=4)	Grupo "Concordante" (n=34)	P
	Edad	135 (164.75)	185.5 (96)	0.588
	Sexo	1 (25%)	17 (50%)	0.808
	Arritmia	1 (25%)	1 (2.9%)	0.202
	Disnea	2 (50%)	8 (23.5%)	0.279
	Ortopnea	2 (50%)	7 (20.5%)	0.233
	Insuficiencia cardíaca	2 (50%)	7 (20.5%)	0.233
	Antecedente Edema	4 (100%)	21 (61.7%)	0.278
	Oliguria	3 (75%)	24 (70.5%)	1.000
	Anuria	1 (25%)	9 (26.5%)	1.000
	Poliuria	0 (0%)	3 (8.8%)	1.000
	Balances hídrico positivo	4 (100%)	28 (82.3%)	1.000
	Balances hídricos negativo	0 (0%)	3 (8.8%)	1.000
	Antecedente de fuga capilar	3 (75%)	8 (23.5%)	0.085*
	Uso de esteroides	3 (75%)	18 (47%)	0.804
	Uso de catecolaminas y vasopresores	1 (25%)	4 (11.7%)	0.448
	Uso de AINES	0 (0%)	0 (0%)	—
	Uso de calcineurolíticos	2 (50%)	9 (26.5%)	0.584
	Uso de Eritropoyetina	0 (0)	4 (11.7%)	1.000
	Antecedente de Enfermedad renal	3 (75%)	32 (94.1%)	0.291
	Tratamiento Hemodialisis	0 (0%)	6 (17.6%)	1.000
	Tratamiento Dialisis Peritoneal	0 (0%)	4 (11.7%)	1.000
	Trasplante renal	2 (50%)	7 (20.5%)	0.233
	Antecedente de Vasculitis	1 (25%)	7 (20.5%)	1.000
	Antecedente de Masa Renal	0 (0%)	3 (8.8%)	1.000
Variables Examen Físico				
	IMC	23.3 (22.2)	18.6 (4.77)	0.077
	Porcentil IMC	85 (45)	3 (47)	0.016*
	Ganancia de peso	100 (4)	78.5 (26)	0.560
	Grado II de HTA	2 (50%)	28 (82.4%)	0.133
	Ingurgitación yugular	0 (0%)	6 (17.6%)	1.000
	Sobrecarga hídrica pulmonar	2 (50%)	26 (76.5%)	0.279
	Hepatomegalia congestiva	1 (25%)	1 (2.9%)	0.202
	Ascitis	1 (25%)	8 (23.5%)	1.000
	Masa renal	0 (0%)	3 (8.8%)	1.000
	Soplo abdominal o renal	1 (25%)	3 (8.8%)	0.372
	Edema	4 (100%)	19 (55.8%)	0.139

Tabla 2. Comparación de variables clínicas entre el grupo "Concordante" y "No Concordante"

Variables
Sexo
Medicación previa
Tx. con hemodialis
Disnea
Anuria
Balance positivo
Incremento de peso basado en historia clínica
Incremento de peso basado en examen físico
IMC
Grado de HTA
Ingurgitación yugular
Auscultación pulmonar
Auscultación cardíaca
Ascitis

Tabla 3. Variables que constituyen el modelo discriminante obtenido

		Tipo de HTA determinado por reninemia		
		Vasoconstricción	Volumen	
Tipo de HTA determinado por Dx. clínico	Vasoconstricción	12	0	12
	Volumen	0	19	19
		12	19	31

Tabla 4. Modelo discriminante obtenido. De los 38 casos a 7 pacientes no se determinó IMC por edad menor a 2 años

ANEXO 3: Lista de Variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE Y CLASIFICACIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN O CATEGORÍAS	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL (EN CASO NECESARIO)
Número de caso del estudio	Cualitativa Ordinal	- Numeración del 1 en adelante	Número del formato asignado según orden de ingreso al estudio	
Número de Expediente	Cualitativa Ordinal	- Abierta	Numero del expediente clínico del INP	
Teléfono	Cuantitativa Discreta	- Abierta	Número telefónico de contacto	
Nombres	Cualitativa Nominal	- Abierta	Palabra que designa o identifica a una persona	
Apellidos	Cualitativa Nominal	- Abierta	Nombre de familia con que se distinguen las personas	
Edad	Cuantitativa Discreta	- Años y meses	Tiempo vivido por una persona	
Fecha de nacimiento	Cuantitativa Discreta	- Día, mes, año	Indicación del tiempo de nacimiento de una persona	
Sexo	Cualitativa Nominal	- Femenino / Masculino	Condición orgánica, masculina o femenina.	
Lugar de nacimiento	Cualitativa Nominal	- Estado y Cuidad o poblado	Ubicación del sitio nacimiento	
Lugar residencia	Cualitativa Nominal	- Estado, Cuidad o poblado, Delegación, Colonia, Calle y número.	Ubicación del sitio en donde se vive	
Motivo de consulta o interconsulta	Cualitativa Nominal	- 1. Hipertensión arterial 2. Edema. 3. Insuficiencia Renal 4. Desequilibrio hidro-electrolítico 5. Síndrome nefrótico 6. Síndrome nefrítico 7. Glomerulonefritis (especificar tipo) 8. Otro (especificar cuál)	Sintoma principal que motiva a acudir a la consulta médica o interconsulta de nefrología	
Tiempo de Padecimiento	Cualitativa Nominal	- Días, meses o años	Tiempo de evolución de del sintoma principal del paciente	
Cefaleas	Cualitativa Nominal	- 1. Si o 2. No	Dolor de cabeza de cualquier característica	
Alteración del estado de conciencia	Cualitativa Nominal	- 1. Si o 2. No	Alteraciones en el estado de conciencia de manera transitoria o permanente	Alteraciones en la capacidad vigil o del estado de alerta, el contenido psíquico y la orientación y la capacidad de reacción ante estímulos y al medio
Crisis convulsivas	Cualitativa Nominal	- 1. Si o 2. No	Alteración paroxística e involuntaria de la actividad motora y/o conducta secundaria a una actividad eléctrica anormal cerebral.	Presencia o antecedente de convulsión simples (motoras, sensitivas, autónomas, psíquicas) o generalizadas (tónico, clónica, mioclónica, tónico-clónica, atónica, ausencias)

Signos de Focalización Neurológica	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Déficit neurológico manifestado por el paciente, familiares o examen médico.	Cualquier tipo de alteración a nivel de la capacidad motora, sensitiva o cognitiva de una persona
Palpitaciones	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Latido del corazón más frecuente que el normal referido por el paciente o familia	
Arritmia Cardíaca	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Alteración en la conducción eléctrica y mecánica del corazón que produce ritmo anormal, manifestado por el médico o estudios de electrocardiograma o estudio Holter.	Presencia en el trazo de Electrocardiograma o Holter de bradiarritmias (bloqueo AV de 1er, 2° o 3er grado, ritmo idioventricular, ritmo nodal) o taquiarritmias (Taquicardia supraventricular, fibrilación auricular, flutter auricular, fibrilación ventricular) extrasístoles en patrón de bi o trigeminismo.
Diseña	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	sensación subjetiva de dificultad respiratoria, manifestada por el paciente	
Ortopnea	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Dificultad respiratoria desencadenada por la posición de decúbito dorsal	
Insuficiencia Cardíaca	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Incapacidad del corazón de bombear sangre en volumen adecuado para satisfacer el metabolismo.	
Historia de edema	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Acumulación de líquido en el espacio tisular intercelular o intersticial y cavidades del organismo	
Historia de aumento de peso	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Incremento de peso respecto al valor registrado a consultas previas o en ausencia de enfermedad	
Historia de oliguria	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Disminución del gasto urinario	Uresis < 300ml/m2/día o < 12 cc/m2/hora en mayores de 10 Kg, 1cc/Kg/hora en lactantes y 0.5 cc/Kg/hora en cualquier edad
Historia de anuria	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Disminución del gasto urinario	Uresis < 100ml/m2/día o < 0,5 cc/Kg/hora a cualquier edad
Historia de poliuria	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Aumento del gasto urinario	Uresis horaria >5cc/ml/hora
Balace hídrico acumulado positivo	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Resultado positivo entre los ingresos y egresos	
Balace hídrico acumulado negativo	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Resultados negativos entre los ingresos y egresos	
Historia de choque distributivo o fuga capilar	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Estado de perfusión inadecuada secundaria a estado de volumen intravascular inadecuado por mediadores inflamatorios	

Medicaciones utilizadas	Cualitativa Nominal	-	1. Ninguna 2. Esteroides 3. Vasopresores, inotrópicos y catecolaminas 4. ANES 5. Inhibidores de la calcineurina 6. EPO 7. otros (especificar cuál)	Medicamentos los cuales tienen como efecto secundario elevación de la TA
Tratamiento anti-hipertensivo previo	Cualitativa Nominal	-	1. Diuréticos 2. Inhibidores de canales de calcio 3. Alfa-bloqueadores 4. Bloqueadores del receptor de aldosterona 5. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA) 6. Bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB'S) 7. Inhibidores directos de la renina 8. Beta-Bloqueadores 9. Alfa-antagonistas de efecto central	
Historia de Masa abdominal o renal	Cualitativa Nominal	-	1. Ninguna 2. Tumor de Wilms 3. Enfermedad Renal Poliquística 4. Riñón multiquístico 5. Esclerosis Tuberosa 6. Otro (cuál)	Presencia de masa abdominal o renal, implicada en la fisiopatología de HTA mediada por renina
Historia de Vasculitis	Cualitativa Nominal	-	1. Ninguna 2. LES 3. Arteritis Takayazu 4. Poliarteritis nodosa 5. Otras (Especificar cuál)	Presencia de enfermedad tipo vasculítica con afectación de la arteria renal y generación de HTA mediada por renina
Historia de Trombosis renal	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Alteración del flujo sanguíneo renal que condiciona la aparición de HTA mediada por renina
Historia enfermedad renal	Cualitativa Nominal	-	1. Ninguna 2. Insuficiencia renal aguda 3. Insuficiencia renal crónica 4. Síndrome nefrótico 5. Glomerulonefritis SHU 6. Otra (especificar cuál)	Presencia de alteración renal que condiciona la aparición de HTA por el mecanismo de volumen o producción de renina
En pacientes con Enfermedad renal crónica terminal- Método de tratamiento	Cualitativa Nominal	-	1. Hemodiálisis 2. Diálisis peritoneal 3. Trasplante renal	Método de sustitución de la función renal con factores independientes de generación de hipertensión arterial mediada por volumen o renina.
Talla	Cuantitativa Continua	-	Centímetros (cm)	Estatura o altura de una persona
Peso previo	Cuantitativa Continua	-	Kilogramos (Kg)	Peso del paciente en Kg antes del inicio del cuadro de enfermedad actual
Peso actual	Cuantitativa Continua	-	Kilogramos (Kg)	Peso del paciente en Kg al momento de la consulta

Índice de masa corporal (Índice de Quételet)	Cuantitativa Continua	- Kg/cm ²	Indicador de la relación entre el peso y la talla de la persona	IMC= peso Kg / talla al cuadrado (Cm)
percentil del índice de masa corporal	Cuantitativa Continua	- Percentiles del 1 al 100	Valor que divide un conjunto ordenado de datos de índice de masa corporal total en niños por edad y género, de forma que un porcentaje de tales datos sea inferior a dicho valor.	
Frecuencia respiratoria al examen físico	Cuantitativa Discreta	- Respiraciones por minuto	Número de respiraciones por minuto	Cuento de las respiraciones en 1 minuto
Frecuencia cardíaca al examen físico	Cuantitativa Discreta	- Latidos por minuto	Número de latidos cardíacos por minuto	Cuento de los latidos cardíacos en 1 minuto
Tensión arterial en miembros torácicos al examen físico	Cuantitativa Discreta	- milímetros de Mercurio (mmHg)	Cifra de Tensión arterial en brazo derecho e izquierdo	Presión arterial sistólica y diastólica en brazo derecho e izquierdo
Tensión arterial en miembros pélvicos al examen físico	Cuantitativa Discreta	- milímetros de Mercurio (mmHg)	Cifra de Tensión arterial en pierna derecha e izquierda	Presión arterial sistólica y diastólica en pierna derecha e izquierda
Percentil de TA según edad, género y talla	Cuantitativa Continua	- Percentiles del 1 al 100	Valor que divide un conjunto ordenado de datos de tensión arterial en niños por edad, género y talla, de forma que un porcentaje de tales datos sea inferior a dicho valor	
Grado de Hipertensión arterial	Cualitativa Ordinal	- 1. Estado I 2. Estado II	Clasificación del grado de hipertensión arterial según su elevación sobre los valores normales para edad, género y talla.	Estado I de HTA: cifra de TA entre el percentil 95 y menor al percentil 99 más 5 mmHg Estado II de HTA: cifra de TA mayor del percentil 99 más 5 mmHg
Ingurgitación yugular	Cualitativa Nominal	- 1. Si o 2. No	expansión de las venas yugulares secundaria a un incremento en la presión venosa	
Auscultación pulmonar	Cualitativa Nominal	- 1. Normal. 2. Estertores finos 3. Estertores gruesos 4. Sibilancias 5. Hipoventilación 6. Ausencia del murmullo vesicular	Semiología de los sonidos de la respiración obtenidos mediante la exploración del paciente	
Auscultación cardíaca	Cualitativa Nominal	- 1. Normales. 2. Arrítmicos 4. Galope 5. Soplos (especificar cuál)	Semiología de los sonidos cardíacos obtenidos mediante la exploración del paciente	
Hepatomegalia congestiva	Cualitativa Nominal	- 1. Si o 2. No	Aumento del hígado sobre el tamaño establecido para la edad secundaria al incremento de la presión venosa	
Ascitis	Cualitativa Nominal	- 1. Si o 2. No	Acumulación hídrica en cavidad del peritoneo.	

Presencia de masa abdominal o renal	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Lesión ocupante de espacio en la cavidad abdominal.	
Soplo abdominal o renal	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Sonido anormal ocasionado por un flujo sanguíneo turbulento a nivel de la aorta abdominal o arterias renales	
Presencia de edema del examen (1. Si o 2. No)	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	Acumulación de líquido en el espacio tisular intercelular o intersticial y cavidades del organismo	
Grado Edema al examen físico	Cualitativa Ordinal	-	1. leve, 2.moderado, 3.severo, 4.anasarca	Acumulación de líquido en el espacio tisular intercelular o intersticial y cavidades del organismo. Graduación de severidad del edema	
Presencia de pulsos simétricos en 4 extremidades	Cualitativa Nominal	-	1. Si o 2. No	La expansión de las arterias como consecuencia de la circulación de la sangre que bombea el corazón, que se percibe en las extremidades.	
Estado de conciencia	Cualitativa Nominal	-	0. Normal 1. Somnolencia. 2. Obnubilación.	Proceso fisiológico en el cual el individuo mantiene un estado de alerta, con pleno conocimiento de sí mismo y de su entorno	Ateración del estado de conciencia definida por: 1. Somnolencia: tendencia al sueño con respuesta lenta pero adecuada a órdenes verbales, simples y complejas. 2. Obnubilación: respuestas a órdenes verbales simples y a estímulos dolorosos, pero sin respuesta a órdenes verbales complejas. 3. Estupor: es un estado de pérdida del alerta con falta de respuesta a todo tipo de órdenes verbales, pero presenta una reacción adecuada a los estímulos dolorosos. El sujeto solo se "despierta" transitoriamente mientras se lo estimula en forma vigorosa y repetida. 4. Coma: Es la falta de respuesta a estímulos, sin fenómeno de despertar. El paciente no abre los ojos, no habla y no se mueve espontáneamente. No cumple órdenes y no tiene respuesta al dolor. La vocalización está limitada o ausente y si hay actividad motora es de naturaleza refleja.
Fondo de ojo al examen físico	Cualitativa Ordinal	-	0. Normal 1.Grado I 2. Grado II 3. Grado III 4. Grado IV	Método de examen del fondo de ojo para visualizar estructuras internas como venas, arterias, macula y papila de la retina	Clasificación realizada por los hallazgos clínicos en el fondo de ojo según los criterios de Keith, Wagener y Barker en: Grado I Hipertensión benigna. Estenosis o esclerosis moderada de las arteriolas retinianas. No síntomas. Buen estado de salud. Grado II Retinopatía hipertensiva más marcada. Esclerosis moderada o marcada de las arteriolas retinianas. Reflejo luminoso arterial exagerado. Compresión venosa en los cruces arteriovenosos. Tensión arterial mayor y más mantenida que en el grupo I. Asintomáticos. Buen estado de salud. Grado III Retinopatía angioespástica moderada. Edema retiniano. Manchas algodonosas y hemorragias. Esclerosis y lesiones espásticas de las arteriolas retinianas. Tensión arterial generalmente alta y mantenida (síntomática). Grado IV Hipertensión maligna. Todo lo anterior y edema del disco óptico. Las funciones renal y cardíaca pueden estar afectadas Supervivencia reducida.

Tipo de hipertensión según su fisiopatológico	Cualitativa Nominal	-	1." Hipertensión V" 2. "Hipertensión R"	Tipo de hipertensión según su causa fisiopatológica dividida según el Método Laragh	Tipo de hipertensión según fisiopatología: 1. "Hipertensión V" : Hipertensión arterial mediada por aumento de volumen y aumento de sodio corporal total 2. "Hipertensión R" Hipertensión arterial mediada por renina o vasoconstricción.
Tipo de tratamiento según su fisiopatológico	Cualitativa Nominal	-	1. "Medicamentos V" 2. "Medicamentos R"	Tipo de tratamiento según el Método Laragh el cual se indica según el diagnóstico de "Hipertensión V" e "Hipertensión R"	Asignación del grupo de tratamiento con Medicamentos "V" o "R" según su acción farmacológica en: 1. "Medicamentos V": Vasodilatadores o natriuréticos: Diuréticos, Inhibidores de canales de calcio, Alfa-bloqueadores, bloqueadores del receptor de aldosterona 2. "Medicamentos R": anti renina y anti vasoconstrictores como Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB'S), inhibidores directos de la renina, Beta-Bloqueadores, Alfa-antagonistas de efecto central)
Medicamento utilizado para el caso (especifica dosis y tipo)	Cualitativa Nominal	-	Abierta	Medicamento antihipertensivo indicado (dosis y tiempo)	
Tratamiento no farmacológico	Cualitativa Nominal	-	1. Restricción de NaCl. 2. Restricción Hídrica 3. Aumento de Na Cl 4. Aumento aporte Hídrico	Medidas no farmacológicas encaminadas al control de la TA según el diagnóstico fisiopatológico del Método Laragh	Medidas no farmacológicas definidas en 4 grupos: 1. reducción ingesta oral o aporte endovenoso de NaCl 2. Reducción de ingresos hídricos diarios endovenosos o vía oral 3. Incremento del NaCl en el aporte oral o endovenoso 4. Incremento aporte hídrico oral o endovenoso
Niveles de renina directa	Cuantitativa Continua	-	valores entre 0 y 500 uIU/ml	Determinación cuantitativa renina en plasma por medio de la tecnología de la quimioluminiscencia a través del ensayo LIASON ®	
Interpretación de niveles de renina directa	Cualitativa Ordinal	-	1. Baja 2. Normal 3. Alta 4. Muy alta	Interpretación de los niveles de renina en baja, normal, alta y muy alta los cuales se correlacionan directamente con el tipo de patología e hipertensión arterial	1. Baja: valores menores de 6,5uIU/mL 2. Media: valores entre 6,5 a 39,9 uIU/mL 3. Alta valores entre 40 y 500 uIU/mL 4. Muy alta: valores > 500 uIU/mL
Control de la TA	Cualitativa Nominal	-	1. Si 2. No	Cifras de tensión arterial normal posterior a cualquier intervención terapéutica	Cifras de tensión arterial normal (menor a percentil 90 y mayor al percentil 5) para la edad, género y talla por más de 4 horas sostenidas, posterior a cualquier intervención terapéutica
Concordancia entre el tipo de HTA clínico y los niveles de renina	Cualitativa Nominal	-	1. Si 2. No	Correspondencia o conformidad del diagnóstico clínico de "hipertensión V" o "hipertensión R" con los niveles bajos o altos de renina respectivamente	

Causa de no control de la TA	Cualitativa Nominal	1. Abandono de tratamiento 2. Uso de medicación en forma incorrecta 3. No concordancia entre el diagnóstico clínico de hipertensión y los niveles de renina	Causa por la cual no se obtuvo el control de la Presión Arterial	
Segunda línea de tratamiento utilizado en caso de no control de TA	Cualitativa Nominal	1. "Medicamentos V" 2. "Medicamentos R"	Reajuste de tratamiento según el Método Laragh el cual se reajusta los medicamentos según el control de la hipertensión y los niveles de renina	Asignación del grupo de tratamiento con Medicamentos "V" o "R" según su acción farmacológica en : 1. "Medicamentos V": Vasodilatadores o natriuréticos: Diuréticos, Inhibidores de Canales de Calcio, Alfa-bloqueadores, bloqueadores del receptor de aldosterona 2. "Medicamentos R": anti renina y anti vasoconstrictores como Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB'S), inhibidores directos de la renina, Beta-Bloqueadores, Alfa-antagonistas de efecto central)

ANEXO 4: FORMATOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA - SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA		
ESTUDIO EN HIPERTENSION ARTERIAL - HOJA DE RECOLECCION DE DATOS 1		
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones		
Número de asignación en el estudio: _____	Fecha de Ingreso al estudio (día/mes/año): ____/____/____.	
No. Expediente: _____	Cuestionario elaborado por (nombres y apellidos completos): _____	
Nombres completos: _____		
Apellidos completos: _____		
Edad (años/meses): ____/____.	Sexo: Masculino ____/ Femenino ____.	
Fecha de nacimiento (día/mes/año): ____/____/____.	Lugar de nacimiento: _____	
Lugar de residencia: _____		
Teléfono: _____		
Motivo de consulta o interconsulta: Hipertensión arterial ____/Edema____/ Insuficiencia Renal ____/ Desequilibrio hidro-electrolítico____/ Síndrome nefrótico____/ Síndrome nefrítico____/ Glomerulonefritis (especificar tipo)____/ Otro (especificar cuál)____.		
Tiempo de Padecimiento: _____ días ____/ meses ____/ años ____	Cefaleas: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Alteración del estado de conciencia: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.
Crisis convulsivas: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Signos de Focalización Neurológica: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Palpitaciones: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.
Amitria: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Dinnea: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Ortopnea: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.
Insuficiencia Cardíaca: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Historia de edema: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Historia de aumento de peso: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.
Historia de oliguria: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Historia de anuria: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Historia de poliuria: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.
Balance hídrico acumulado positivo: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Balance hídrico acumulado negativo: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Historia de choque distributivo o fuga capilar: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.
Medicaciones utilizadas: Ninguna ____/ Esteroides ____/ vasopresores, inotrópicos y catecolaminas ____/ AINES ____/ inhibidores de la calcineurina ____/ EPO ____/ otros (especificar cuál) _____		
Historia de enfermedad renal: Ninguna ____/ Insuficiencia renal aguda ____/ Insuficiencia renal crónica ____/ síndrome nefrótico ____/ Glomerulonefritis ____/ Hemolítico Urémico ____/ Otra (especificar cuál) _____		
En pacientes con Enfermedad renal crónica termina tipo de tratamiento: Hemodiálisis ____/ Diálisis peritoneal ____/ Trasplante ____/.		
Tratamiento antihipertensivo previo: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Historia de Hiperaldosteronismo o Pseudoaldosteronismo: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.	Historia de Trombosis renal: Si ____/ No ____/ desconoce ____/.
En caso positivo especificar tratamiento antihipertensivo previo: Inhibidores de canales de calcio ____/ Diuréticos ____/ Alfa-bloqueadores ____/ bloqueadores del receptor de aldosterona ____/ IECA ____/ ARA II ____/ inhibidores directos de la renina ____/ Beta-Bloqueadores ____/ Alfa-antagonistas ____/.		
Historia de Vasculitis: Ninguna ____/ LES ____/ Arteritis Takayazu ____/ Poliarteritis nodosa ____/ Otras (Especificar cuál) ____/.		
Historia de Masa abdominal o renal: Ninguna ____/ Tumor de wilsms ____/ Enfermedad Renal Poliquística ____/ Riñón multiquístico ____/ Esclerosis Tuberosa ____/ Otro (cuál) ____/.		

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA - SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA		
ESTUDIO EN HIPERTENSION ARTERIAL - HOJA DE RECOLECCION DE DATOS - FORMATO INGRESO 2		
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones		
Número de asignación en el estudio :	No. Expediente _____	Fecha de ingreso al estudio (día/mes/año): _____/_____/_____
Frecuencia respiratoria al examen físico: _____ resp x min	Frecuencia cardiaca al examen físico: _____ Let x min	
Tensión arterial en miembros torácicos al examen físico: Derecho _____ mmHg/ Izquierdo _____ mmHg.	Tensión arterial en miembros pélvicos al examen físico: Derecho _____ mmHg/ Izquierdo _____ mmHg.	
Percentil TA (percentil 1 a 100): _____	Grado HTA: Estado I (percentil 95 - 99 más 5mmHG): _____ Estado II: (percentil > 99 más 5mmHG): _____	
Peso previo: _____ kg	Peso actual: _____ kg	Ingurgitación yugular: Si _____/ No _____
Índice de masa corporal: _____ Kg / Cm2	Percentil del índice de masa corporal (percentil 1 a 100): _____	
Auscultación pulmonar: Normal _____/ Estertores finos _____/ Estertores gruesos _____/ Sibilancias _____/ Hipoventilación _____/ Ausencia del murmullo vesicular _____/.	Auscultación cardiaca: Normal _____/ Arritmica _____/ Galope _____/ Soplos _____ (especificar cuál) _____	
Hepatomegalia congestiva: Si _____/ No _____	Ascitis: Si _____/ No _____	Presencia de masa abdominal o renal: Si _____/ No _____
Soplo abdominal o renal: Si _____/ No _____	Presencia de edema al examen: Si _____/ No _____	Grado Edema Examen físico: Leve _____/ Moderado _____/ Severo _____/ Anasarca _____/.
Estado de conciencia: Hiperalerta o irritable _____/ Alerta _____/ Somnoliento _____/ Estuporoso _____/ Comatoso _____/.	Fondo de ojo al examen físico: Normal _____/ Grado I _____/ Grado II _____/ Grado III _____/ Grado IV _____/.	Presencia de pulsos simétricos en 4 extremidades Si _____/ No _____
Tipo de hipertensión según su fisiopatológico: Hipertensión V (HTA x Volumen o incremento sodio corporal total) _____/ Hipertensión R (HTA x Renina o vasoconstricción) _____/.	Tipo de tratamiento según su fisiopatológico: Medicamentos V (Diuréticos, Inhibidores de canales de calcio, Alfa-bloqueadores, bloqueadores del receptor de aldosterona) _____/ Medicamentos R (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB'S), inhibidores directos de la renina, Beta-Bloqueadores, Alfa-antagonistas de efecto central) _____/.	
Medicamento utilizado para el caso : nombre (principio farmacéutico) _____ Prescripción (dosis/intervalo de administración/tiempo de administración): _____/_____/_____		
Tratamiento no farmacológico: Reducción NaCl oral o endovenoso _____/ Reducción hídrica diaria oral o endovenosa _____/ Incremento NaCl oral o endovenoso _____/ incremento hídrico oral o endovenoso _____/.		

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA - SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA	
ESTUDIO EN HIPERTENSION ARTERIAL - HOJA DE RECOLECCION DE DATOS - FORMATO SEGUIMIENTO 1	
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones	
Número de asignación en el estudio: _____	Fecha de 1er control (día/mes/año): ____/____/____.
No. Expediente: _____	Cuestionario elaborado por (nombres y apellidos completos): _____
Niveles de renina: _____ uIU/ml Fecha de reporte (día/mes/año) ____/____/____.	Interpretación: Baja (< 6,5 uIU/ml) ____/, Normal (6,5 a 39,9 uIU/ml) ____/, 3. Alta (40 a 500 uIU/ml.) 4. Muy alta (> 500 uIU/ml) ____/.
Clasificación del tipo de HTA según niveles de renina: Hipertensión V ____/, Hipertensión R ____/.	Concordancia entre el tipo de HTA clínico y los niveles de renina Si ____/, No ____/.
Tensión arterial en miembros torácicos al examen físico: Derecho ____ mmHg/ Izquierdo ____ mmHg.	Tensión arterial en miembros pélvicos al examen físico: Derecho ____ mmHg/ Izquierdo ____ mmHg.
Percentil TA (percentil 1 a 100): _____	Grado HTA: Estado I (percentil 95 - 99 más 5mmHG) ____ Estado II: (percentil > 99 más 5mmHG): _____
Hallazgos del examen físico: Edema: Si ____/, No ____/, Ingurgitación yugular: Si ____/, No ____/, Hepatomegalia: Si ____/, No ____/, Soplo o masa abdominal: Si ____/, No ____/, Ascitis: Si ____/, No ____/, Fondo de ojo: Normal ____/, Anormal ____/, simetría pulsos Si ____/, No ____/, Otros Hallazgos clínicos (describirlas): _____	
Control de la TA Si ____/, No ____/	Causa de no control de la TA : Abandono de tratamiento ____/, Uso de medicación en forma incorrecta ____/, Otro (especificar) _____
Segunda línea de tratamiento utilizado en caso de no control de TA: Medicamentos V (Diuréticos, Inhibidores de canales de calcio, Alfa-bloqueadores, bloqueadores del receptor de aldosterona) ____/ Medicamentos R (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina(IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina (ARB'S), inhibidores directos de la renina, Beta-Bloqueadores, Alfa-antagonistas de efecto central) ____/.	
Medicamento utilizado para el caso : nombre (principio farmacéutico) _____ Prescripción (dosis/intervalo de administración/tiempo de administración): _____	
Tratamiento no farmacológico: Reducción NaCl oral o endovenoso ____/, Reducción hídrica diaria oral o endovenosa ____/, Incremento NaCl oral o endovenoso ____/, Incremento hídrico oral o endovenoso ____/.	
Observaciones sobre el seguimiento:	

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA - SERVICIO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA	
ESTUDIO EN HIPERTENSION ARTERIAL - HOJA DE RECOLECCION DE DATOS - FORMATO SEGUIMIENTO 2	
Marque con una X la opción escogida o llene los espacios en blanco siguiendo las instrucciones	
Número de asignación en el estudio: _____	Fecha de 2er control (día/mes/año): ____/____/____.
No. Expediente _____	Questionario elaborado por (nombres y apellidos completos): _____
Tensión arterial en miembros torácicos al examen físico: Derecho _____ mmHg/ Izquierdo _____ mmHg.	Tensión arterial en miembros pélvicos al examen físico: Derecho _____ mmHg/ Izquierdo _____ mmHg.
Percentil TA (percentil 1 a 100): _____	Grado HTA: Estado I (percentil 95 - 99 más 5mmHG) _____ Estado II: (percentil > 99 más 5mmHG) _____
Hallazgos del examen físico: Edema: Si _____/ No _____/ Ingurgitación yugular: Si _____/ No _____/ Hepatomegalia: Si _____/ No _____/ Soplo o masa abdominal: Si _____/ No _____/ Ascitis: Si _____/ No _____/ Fondo de ojo: Normal _____/ Anormal _____/ simetría pulsos Si _____/ No _____/ Otros Hallazgos clínicos (describirlos): _____	
Control de la TA Si _____/ No _____/	Causa de no control de la TA : Abandono de tratamiento _____/ Uso de medicación en forma incorrecta _____/ Otro _____ (especificar)
En caso de no control de TA: Modificación dosis medicamentos prescritos _____/ Adición de nuevo medicamento _____/	
Medicamento(o medicamentos) utilizado (s)para el caso : nombre (principio farmacéutico) _____ Prescripción (dosis/intervalo de administración/tiempo de administración): _____/ _____/ _____.	
Tratamiento no farmacológico: Reducción NaCl oral o endovenoso _____/ Reducción hídrica diaria oral o endovenosa _____/ Incremento NaCl oral o endovenoso _____/ Incremento hídrico oral o endovenoso _____/	
Requiere el paciente ser reclasificado según fisiopatología de HTA: Si _____/ No _____/	En caso de reclasificación indicar : Tipo de hipertensión según su fisiopatológico: Hipertensión V (HTA x Volumen o incremento sodio corporal total) _____/ Hipertensión R (HTA x Renina o vasoconstricción) _____/
Nuevos niveles de renina: _____ uIU/ml Fecha de reporte (día/mes/año) ____/____/____.	Nueva Interpretación: Baja(< 6,5uIU/mL) _____/ Normal (6,5 a 39,9 uIU/mL) _____/ 3. Alta (40 a 500 uIU/mL) 4. Muy alta (> 500 uIU/mL) _____/
Reclasificación del tipo de HTA según nuevos niveles de renina: Hipertensión VV _____/ Hipertensión VR _____/ Hipertensión RV _____/ Hipertensión RR _____/	
Concordancia entre el tipo de HTA clínico y los niveles de renina Si _____/ No _____/	
Observaciones sobre el seguimiento:	

ANEXO 5: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja 1 de 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO: VALIDACION DEL ALGORITMO BASADO EN LA FISIOPATOLOGÍA Y DETERMINACIÓN DE RENINA PLASMÁTICA DIRECTA, PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS

Se le invita a usted (a su hijo) a participar en un estudio de investigación. Es necesario que usted (su hijo) decida si participará o no en el estudio. Lea cuidadosamente este formato y pregunte al médico del estudio cualquier duda al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Por medio del estudio se evaluará el tratamiento de la hipertensión arterial en niños, con la finalidad de tener un control de la tensión arterial de manera más rápida y efectiva. Los datos obtenidos de este estudio serán de utilidad para el tratamiento de la hipertensión arterial en niños de todas las edades.

¿En qué consiste el estudio?

En el estudio se elaborará un cuestionario y examen físico detallados, con los cuales se hará el diagnóstico del tipo de hipertensión arterial que tiene el paciente y de esta manera se iniciará el tratamiento médico correspondiente. Posteriormente se realiza una toma de 4 ml de sangre para procesar niveles de renina directa (sustancia secretada por el organismo y que ayuda a identificar el tipo de hipertensión). Finalmente se cita al paciente para control los días 2, 4 y 7, para valorar si la respuesta al tratamiento fue buena y se controla la presión arterial. Este estudio será realizado con pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de hipertensión arterial y se espera tener un número total de 77 participantes. No habrá ningún tipo de remuneración económica por la participación de sus hijos en el estudio.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Pacientes con hipertensión arterial entre 1 mes y 18 años de edad, de cualquier sexo y que cuenten con conocimiento y aceptación por parte de los padres y los pacientes para la participación del estudio.

¿Quiénes no deben participar en el estudio?

Pacientes con hipertensión arterial secundaria a enfermedades endocrinas o del sistema nervioso, porque son tipos de hipertensión arterial cuyo tratamiento es diferente al indicado en este estudio.

¿Qué se le pedirá a su hijo que haga?

El primer paso es responder todas las preguntas del cuestionario e historia clínica. En segundo lugar se procede a realizar un examen físico completo y toma de 4 ml de sangre para procesar los niveles de renina directa. En tercer lugar se proporcionará una receta con el tratamiento detallado a seguir y finalmente se le pedirá asistir a 3 controles en los cuales nuevamente se examinará, se tomará la presión arterial y se reajustará el tratamiento.

¿Qué se conoce acerca de este método de tratamiento hipertensión arterial?

Se dispone de estudios previos a nivel internacional y en el Instituto Nacional de Pediatría, en los que se demuestra que con este método de tratamiento hay un control de la hipertensión arterial más rápido.

¿Quién sufrirá los gastos del estudio?

La determinación de renina no tendrá ningún costo para usted ni las 3 consultas para el control de la hipertensión arterial, pero todos los demás estudios de laboratorio que normalmente se hacen para el diagnóstico de la hipertensión arterial así como la hospitalización en caso de requerirse y las consultas médicas, serán pagadas por el familiar del paciente.

¿Qué efectos indeseables pueden pasar a su hijo al participar en el estudio?

La toma de sangre para determinar renina puede ocasionar los mismos problemas que cualquier toma de sangre, es decir, dolor en el sitio de la punción y ocasionalmente puede presentarse un moretón que desaparece en algunos días.

Otras molestias son secundarias al uso de medicamentos para bajar la presión arterial. Entre estos se encuentran: mareo, dolor de cabeza, calambres, malestar general, tos, deshidratación, sed, palpitaciones y alergias. En caso de presentarse un efecto secundario relacionado con el tratamiento antihipertensivo, se iniciará un segundo medicamento, teniendo en cuenta que es necesario continuar con un tratamiento hasta que se normalice los valores de presión sanguínea a fin de evitar complicaciones por la enfermedad.

¿Qué debo hacer en caso de que tenga mi hijo alguna molestia?

Usted deberá llamar al departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensiones 1255 y 1257, en donde se podrá comunicar con el Dr. Samuel Zalzman Jefe de Nefrología o con la Dra. Judy Castañeda, investigadores principales de este estudio. En caso de una situación de urgencia en la que no le sea posible comunicarse, deberá acudir directamente al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría en donde le atenderán las 24 horas y se comunicarán con el servicio de Nefrología.

¿Qué beneficio puede mi hijo esperar?

El beneficio esperado de este estudio es lograr un rápido tratamiento y control de la hipertensión arterial a fin de evitar complicaciones para la salud (como alteraciones renales, cardíacas, metabólicas, oftalmológicas y del sistema nervioso central).

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de dudas o preguntas comunicarse con el departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensiones 1255 y 1257 en donde se podrá comunicar con el Dr. Samuel Zalzman Jefe de Nefrología o con la Dra. Judy Castañeda investigadores principales de este estudio. Igualmente, en caso de dudas sobre los derechos del participante comunicarse al teléfono 10840900 extensión 1581 con la Dra. Matilde Ruiz García Presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Puedo negarme (mi hijo puede negarse) a participar en este estudio y se me puede pedir (pedirle a mi hijo) que abandone el estudio?

La participación en este estudio es voluntaria, por lo cual en cualquier momento (desde el inicio o en el momento en que lo desee) puede negarse a participar, sin perder ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y sin perder la atención de sus médicos.

En casos de incumplimiento de las citas o que no se siga el tratamiento prescrito, los investigadores principales (Dr. Samuel Zalzman Jefe de Nefrología y la Dra. Judy Castañeda) procederán a retirar al paciente del estudio, sin perder ninguno de los derechos que actualmente tiene como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y sin perder la atención de sus médicos.

¿Quiénes van tener información de mi hijo?

Los datos que se obtengan de este estudio solo serán conocidos por Investigadoras o el personal de salud que el Investigador considere necesario para la atención del paciente; Todos los datos son confidenciales y las publicaciones que se generen no van a incluir el nombre del participante.

¿Qué se va a hacer con las muestras biológicas?

La muestra de 4 cm de sangre una vez tomada, será llevada inmediatamente al laboratorio del Instituto Nacional de Pediatría, a fin de ser procesada en su totalidad para medir los niveles séricos de renina plasmática directa (sustancia secretada por el organismo y que ayuda a identificar el tipo de hipertensión), cuyos resultados se obtendrán en los controles del estudio. Después será desechada siguiendo las normas oficiales.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

En el momento en el que se requiera, puede consultar los datos y los resultados del estudio con los investigadores de manera directa o en los teléfonos previamente indicados.

Al firmar a continuación, acepto que:

- He leído este formato de consentimiento.
- He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
- Entiendo que la participación de mi hijo(a) es voluntaria.
- Acepto que mi hijo(a) participe en el estudio.
- Doy permiso para que se use y comparta la información referente a mi hijo (a) como se describe en este formato.
- Puedo elegir que mi hijo(a) no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento, comunicándolo al Doctor del estudio.
- Podría ser que mi hijo(a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si sufre alguna lesión relacionada con el estudio o si no sigue el plan de tratamiento del estudio.
- Se me proporcionará una copia de este Consentimiento.

Nombre del niño o participante _____
Fecha

Nombre y firma del Padre o Tutor _____
Fecha

Nombre y firma de la Madre o Tutor _____
Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Consentimiento _____
Fecha

Nombre y firma de Testigo _____
Fecha

Dirección

Relación que tiene con el voluntario

Nombre y firma de Testigo _____
Fecha

Dirección

Relación que tiene con el voluntario

ANEXO 6: CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Hoja 1 de 2

ASENTIMIENTO INFORMADO ESTUDIO: VALIDACION DEL ALGORITMO BASADO EN LA FISIOPATOLOGÍA Y DETERMINACIÓN DE RENINA PLASMÁTICA DIRECTA, PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN NIÑOS

Se te invita a participar en un estudio de investigación. Es necesario decidas si participarás o no en el estudio. Lee cuidadosamente este formato y pregunta al médico del estudio cualquier duda al respecto.

¿Para qué se efectúa este estudio?

Por medio del estudio se evaluará el tratamiento de la hipertensión arterial en niños, con la finalidad de tener un control de la tensión arterial de manera más rápida y efectiva

¿En qué consiste el estudio?

En el estudio se elaborará un cuestionario y examen físico, con los cuales se hace el diagnóstico del tipo de hipertensión arterial y se inicia el tratamiento adecuado. Posteriormente se realiza una toma de 4 ml de sangre para procesar niveles de renina directa (sustancia secretada por el organismo y que ayuda a identificar el tipo de hipertensión). Finalmente se programaran controles a los 2, 4 y 7 días a fin de medir los valores de la presión arterial. No habrá ningún tipo de remuneración económica por la participación en el estudio.

¿Quiénes pueden participar en el estudio?

Todos los niños con hipertensión arterial entre 1 mes y 18 años de edad, que cuenten con conocimiento y aceptación por parte de los padres y los pacientes para la participación del estudio.

¿Qué se me pedirá que haga?

El primer paso es que respondas todas las preguntas del cuestionario. En segundo lugar se te realizara un examen físico completo y toma de 4 ml de sangre para procesar los niveles de renina directa. En tercer lugar se te proporcionará una receta con el tratamiento detallado a seguir y Finalmente deberás asistir a 3 controles en los cuales nuevamente se te examinara y determinara la presión arterial, para reajustar el tratamiento.

¿Qué efectos indeseables pueden pasarme al participar en el estudio?

La toma de sangre para determinar renina puede ocasionar los mismos problemas que cualquier toma de sangre, es decir, dolor en el sitio de la punción y ocasionalmente puede presentarse un moretón que desaparece en algunos días.

¿Qué debo hacer en caso de que tenga alguna molestia?

Deberás llamar al departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensiones 1255 y 1257, en donde se te comunicará con el Dr .Samuel Zalzman Jefe de Nefrología y la con Dra. Judy Castañeda, investigadores principales de este estudio. En caso de una situación de urgencia puedes acudir directamente al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría en donde te atenderán las 24 horas y comunicarán con el servicio de Nefrología.

¿Qué beneficio puedo esperar?

El beneficio esperado de este estudio es el tratamiento y control de la hipertensión arterial.

¿A quién debo llamar en caso de tener preguntas?

En caso de dudas o preguntas puedes comunicarte con el departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría al teléfono 10840900 extensiones 1255 y 1257 con el Dr .Samuel Zalzman Jefe de Nefrología y con la Dra. Judy Castañeda investigadores principales de este estudio. Igualmente en caso de dudas sobre los derechos como participante puedes comunicarte al teléfono 10840900 extensión 1581 con la Dra. Matilde Ruiz García Presidente del Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

¿Puedo negarme a participar en este estudio?

La participación en este estudio es voluntaria, por lo cual en cualquier momento (desde el inicio o en el momento en que lo desees) puedes negarte a participar, sin perder ninguno de los derechos que actualmente tienes como paciente del Instituto Nacional de Pediatría y sin perder la atención de tus médicos.

¿Quiénes van tener información de mis datos?

Los datos que se obtengan de este estudio solo serán conocidos por Investigadores; estos datos son confidenciales y las publicaciones que se generen no van a incluir el nombre.

¿Puedo conocer los resultados del estudio?

En el momento en el que se requiera, puedes consultar los datos y los resultados del estudio con los investigadores de manera directa o en los teléfonos previamente indicados.

He leído y entiendo el presente consentimiento. Mis preguntas han sido contestadas y acepto participar en este estudio y se me ha proporcionado una copia de este Consentimiento.

Nombre y firma del niño o participante

Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce la revisión del Consentimiento

Fecha

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección

Relación que tiene con el voluntario

Nombre y firma de Testigo

Fecha

Dirección

Relación que tiene con el voluntario

ANEXO 7: CRONOGRAMA

Fase/ Periodo	3er trimestre 2011	4º trimestre 2012	1er trimestre 2012	2º trimestre 2012	3er trimestre 2012	4º trimestre 2012	1er trimestre 2013
1. Diseño del Estudio							
2. Recolección de datos							
3. Análisis e Interpretación de la Información.							
4. Publicación de análisis y resultados							

ANEXO 8: PRESUPUESTO

Formato de Presupuesto					
Monto en pesos mexicanos					
Rubro	Aportación INP	Aportación de otra Institución	Apoyo de financiamiento del investigador	TOTAL	JUSTIFICACION
Salarios de los Investigadores	No aplica	No aplica	11800 pesos	70800 pesos	4600 pesos /mes equivalente al 10% del tiempo del Tutor- Jefe de Nefrología 7200 pesos /mes equivalente al 30% del tiempo del investigador residente (6 meses de duración estudio)
Gastos generales (gas, luz, etc.), de mantenimiento y de administración	No aplica	No aplica	No aplica		
Materiales y reactivos	No aplica	No aplica	No aplica		
Material de curación, farmacia	No aplica	No aplica	No aplica		
Exámenes de laboratorio y gabinete	No aplica	No aplica	No aplica		
Días de hospitalización	No aplica	No aplica	No aplica		
Consultas	No aplica	No aplica	No aplica		
Animales de experimentación	No aplica	No aplica	No aplica		
Pago de traducciones, correcciones de estilo o derechos de publicación	No aplica	No aplica	10000 pesos	10000 pesos	Pago probable de traducción al Inglés y derechos de publicación
Servicios internos (confocal, citometría, etc.)	No aplica	No aplica	No aplica		
Servicios externos (pírosecuenciación, etc.)	No aplica	No aplica	No aplica		
Pasajes y viáticos	No aplica	No aplica	8000 pesos	8000 pesos	Cálculo aproximado de 2 cursos o congresos en la República Mexicana
Inscripciones a reuniones, cursos	No aplica	No aplica	5000 pesos	5000 pesos	Cálculo aproximado de 2 cursos o congresos en la República Mexicana
Apoyo a recursos humanos (becas)	No aplica	No aplica	No aplica		
Contratación de personal exclusivo para el proyecto	No aplica	No aplica	No aplica		
Software especializado	No aplica	No aplica	No aplica		
TOTAL				93800 Pesos	